

JP00/05415

PCT/JP00/05415

11.08.00

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

10/049970

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 8月12日

REC'D 03 OCT 2000

WIPO

PCT

出 願 番 号

Application Number:

平成11年特許願第228866号

出 願 人

Applicant(s):

財団法人微生物化学研究会

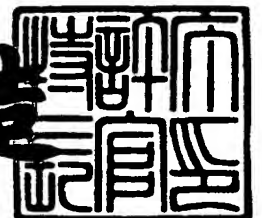
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 9月18日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2000-3073448

【書類名】 特許願

【整理番号】 11299

【提出日】 平成11年 8月12日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C12P

【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区東五反田5丁目1番11号 ニューフジマ
ンション701

【氏名】 竹内 富雄

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県厚木市中町4丁目10番4号 厚木グリーンコ
ーポ802号

【氏名】 五十嵐 雅之

【発明者】

【住所又は居所】 東京都大田区田園調布本町3番17号

【氏名】 長縄 博

【発明者】

【住所又は居所】 東京都新宿区本塩町17番2

【氏名】 浜田 雅

【特許出願人】

【識別番号】 000173913

【氏名又は名称】 財団法人 微生物化学研究会

【代理人】

【識別番号】 100066452

【弁理士】

【氏名又は名称】 八木田 茂

【選任した代理人】

【識別番号】 100064388

【弁理士】

【氏名又は名称】 浜野 孝雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100067965

【弁理士】

【氏名又は名称】 森田 哲二

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008796

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9102652

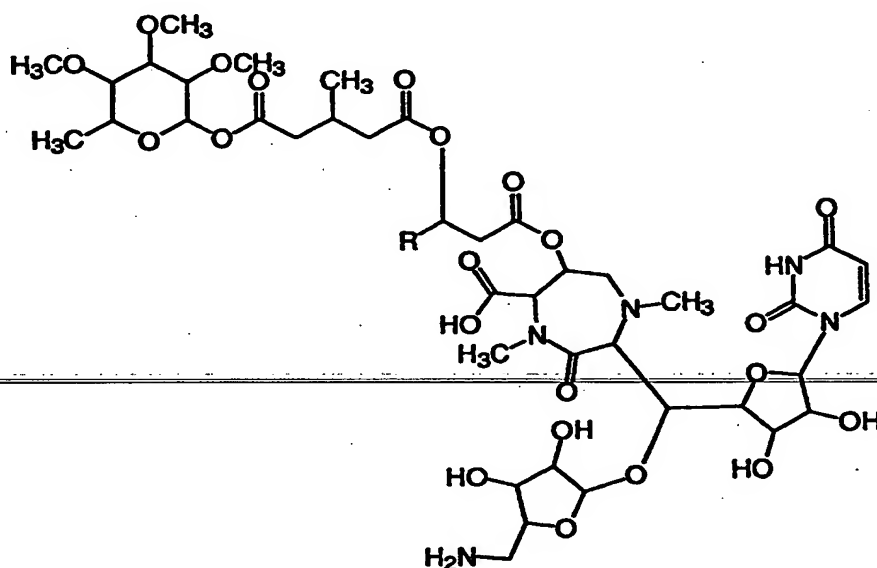
【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 抗生物質カブラザマイシン類およびその製造法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 次の一般式 (I)



一般式 (I)

【式中、RはカブラザマイシンAではトリデシル基であり、カブラザマイシンBでは11-メチル-ドデシル基であり、カブラザマイシンCではドデシル基であり、カブラザマイシンEではウンデシル基であり、そしてカブラザマイシンFでは9-メチル-デシル基である】で示される化合物である、抗生物質カブラザマイシンA、カブラザマイシンB、カブラザマイシンC、カブラザマイシンEおよびカブラザマイシンF、あるいはそれらの製薬学的に許容できる塩。

【請求項 2】 ストレプトミセス属に属して、請求項 1 に記載の一般式 (I)

で示される抗生物質カブラザマイシンA、カブラザマイシンB、カブラザマイシンC、カブラザマイシンEおよびカブラザマイシンFの少なくとも一つを生産する生産菌を培養し、その培養物から、カブラザマイシンA、B、C、EおよびFの少なくとも一つを採取することを特徴とする、抗生物質カブラザマイシンA、B、C、Eおよび（または）Fの製造方法。

【請求項 3】 請求項 1 に記載の一般式 (I) で示される抗生物質カブラザマイシンA、B、C、EおよびFの少なくとも一つ、あるいはその製薬学的に許容

できる塩を有効成分とする抗菌剤。

【請求項 4】 請求項 1 に記載の一般式 (I) で示される抗生物質カブラザマイシン A、B、C、E および F を生産する特性を持つストレプトミセス・エスピー MK730-62F2 株。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は抗菌活性を有する新規な抗生物質であるカブラザマイシン (caprazamycin) A、B、C、E および F に関し、またこれらカブラザマイシン類の製造法に関する。さらに本発明は、それらカブラザマイシン類あるいはそれらの塩を有効成分とする抗菌剤に関する。さらにまた、本発明は、それらカブラザマイシン類を生産できる特性を持つ新規な微生物としてストレプトミセス・エスピー MK730-62F2 株に関する。

【0002】

【従来の技術】

細菌感染症の化学療法、特に抗酸性の菌感染症の化学療法においてリファンピシン、カナマイシン、ストレプトマイシン、バイオマイシン、カプレオマイシン、サイクロセリン等の抗生物質が使用されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

細菌感染症の化学療法において、細菌が薬剤耐性になることは重大な問題である。特に抗酸性菌の感染症の化学療法においてリファンピシン、カナマイシン、ストレプトマイシン、バイオマイシン、カプレオマイシン、サイクロセリン等に耐性な抗酸性菌が出現し社会的問題となっており、薬剤耐性抗酸性菌感染症に有効な化学療法剤が強く望まれている。また、化学療法が確立していない非定形抗酸性菌感染症に有効な化学療法剤も強く望まれている。そのため、従来使用されている既知の抗生物質とは異なり、新規な化学構造を有し且つ優れた抗菌作用などの良い性質を示す化合物の発見または創製が強く望まれている。本発明は、上記の要望に応え得る優れた抗菌活性を持つ新規な抗生物質を提供することを目的

とする。

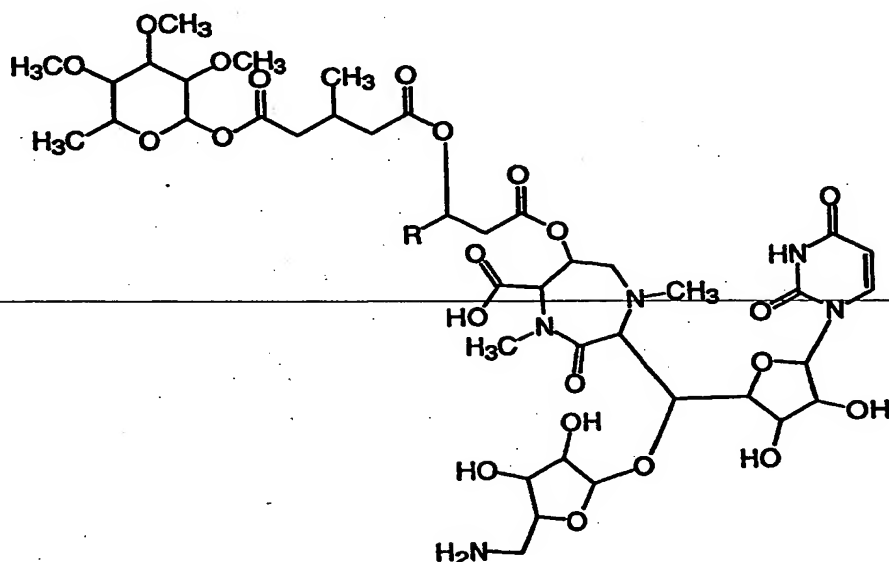
【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは有用な抗生物質を発見すべく研究を行い、その結果、ストレプトミセス属に属する新しい菌株が新しい構造骨格を有する複数の抗生物質を産生することを見出した。それらの一群の抗生物質を総括してカブラザマイシン類と称することにした。そしてカブラザマイシン類が抗酸性菌並びにその薬剤耐性菌に強い抗菌活性を示すことを見出した。さらに研究を続けて、カブラザマイシン類を分析することにより、今回得られたカブラザマイシン類には、5種の化合物が包括されていることを見出し、カブラザマイシンA、B、C、EおよびFとそれぞれ命名してそれらの化学構造を決定した。そしてカブラザマイシンA、B、C、EおよびFが新規化合物であることを確認し、そしてそれらを総括的に次の一般式(I)により表せることを知見した。なお、カブラザマイシン類は一般式(I)に示されるように一つの共通な基本骨格を有するが、側鎖であるRは相異なる炭素数11~13の直鎖の、ないし分岐したアルキル基である。

【0005】

従って、第1の本発明においては、詳しくは、次の一般式(I)



一般式(I)

【式中、RはカブラザマイシンAではトリデシル基であり、カブラザマイシンB

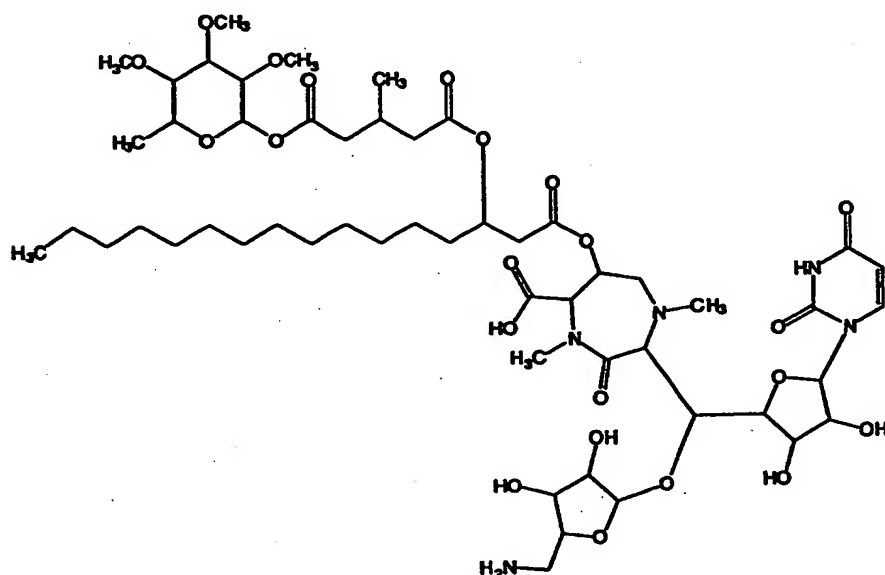
では11-メチルドデシル基であり、カブラザマイシンCではドデシル基であり、カブラザマイシンEではウンデシル基であり、そしてカブラザマイシンFでは9-メチル-ドデシル基である]で示される化合物である、抗生物質カブラザマイシンA、カブラザマイシンB、カブラザマイシンC、カブラザマイシンEおよびカブラザマイシンF、あるいはそれらの製薬学的に許容できる塩が提供される。

【0006】

第1の本発明による新規な抗生物質カブラザマイシン類には、下記の式 (Ia) のカブラザマイシンA、式 (Ib) のカブラザマイシンB、式 (Ic) のカブラザマイシンC、式 (Ie) のカブラザマイシンEおよび式 (If) のカブラザマイシンFが包含される。

【0007】

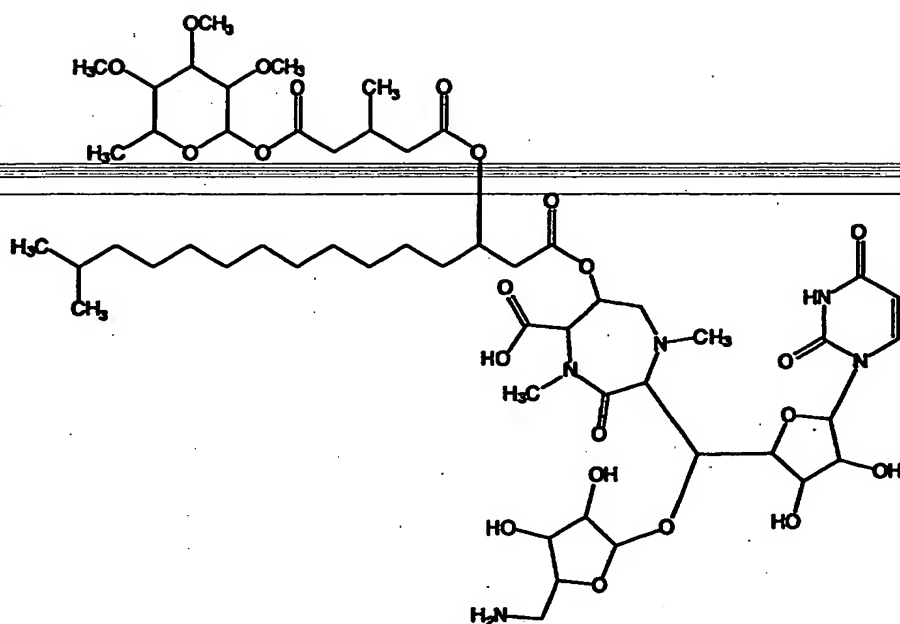
(1) 次式 (Ia)



式 (Ia)

で示されるカブラザマイシンA [一般式 (I) でRがトリデシル基 - (CH₂)₁₂-CH₃ である場合の化合物]。

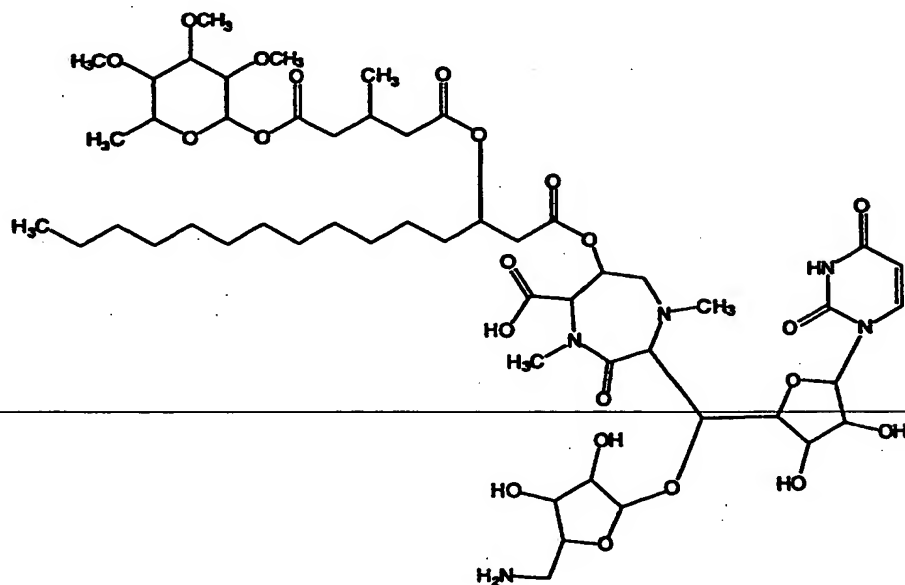
(2) 次式 (Ib)



式 (Ib)

で示されるカブラザマイシン B [一般式 (I) で R が 11-メチルノドデシル基- $(CH_2)_{11}(CH_3)-CH_3$ である場合の化合物]。

(3) 次式 (Ic)

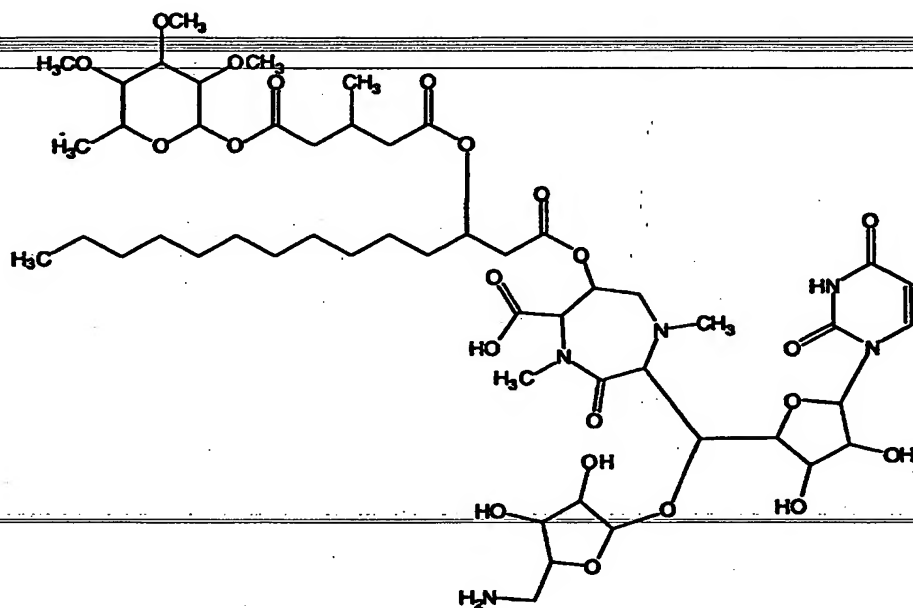


式 (Ic)

で示されるカブラザマイシン C [一般式 (I) で R が ノドデシル基- $-(CH_2)_{11}-CH_3$ である場合の化合物]。

【0008】

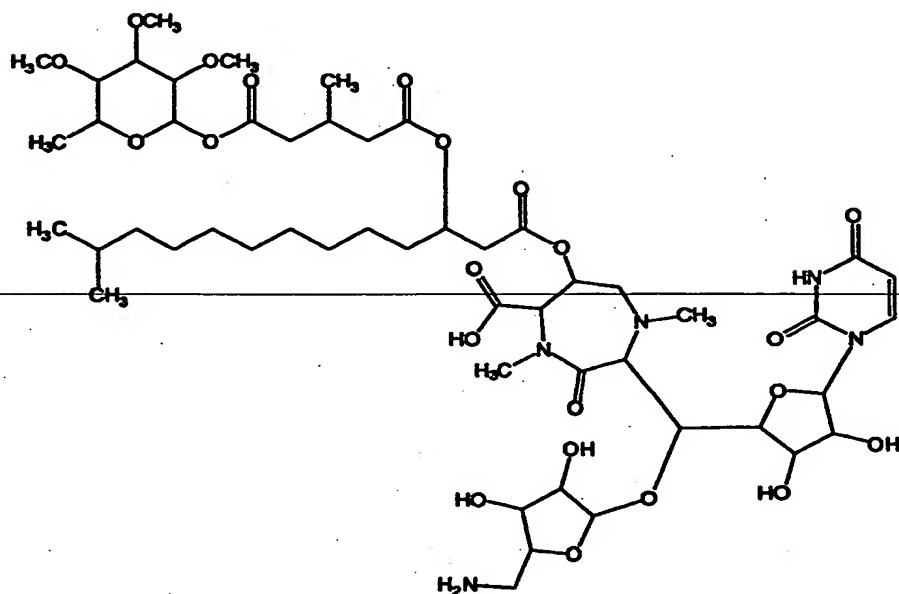
(4) 次式 (Ie)



式 (Ie)

で示されるカブラザマイシン E [一般式 (I) で R がウンデシル基
- (CH₂)₁₀-CH₃ である場合の化合物]。

(5) 次式 (If)



式 (If)

で示されるカブラザマイシンF [一般式 (I) でRが9-メチルーデシル基- ($\text{CH}_2)_9(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ である場合の化合物]。

【0009】

第1の本発明による式 (Ia) のカブラザマイシンAの理化学的性状は、次の通りである。

(1) 外観

無色粉末

(2) 分子式



(3) 高分解能質量分析 (HRFABMS: 陽イオンモード)

実験値: 1146.5933 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

計算値: 1146.5921

(4) 比旋光度

$[\alpha]_D^{23} -1.4^\circ$ (c 0.83, DMSO)

(5) 紫外線吸収スペクトル (メタノール中)

λ_{max} nm (ϵ): 261 (7,400)

添付図面の図1に示す。

(6) 赤外線吸収スペクトル

添付図面の図2に示す通り。

(7) プロトン核磁気共鳴スペクトル

500MHzにおいて重ジメチルスルホキシド中で室温にて測定したプロトンNMRスペクトル添付図面の図3に示す通りである。

【0010】

(8) 炭素13核磁気共鳴スペクトル

125MHzにおいて重ジメチルスルホキシド中で室温にて測定した炭素13NMRスペクトルは、添付図面の図4に示す通りである。

(9) 溶解性

メタノール、ジメチルスルホキシド(DMSO)、水に可溶でありアセトン、酢酸エチルに不溶である。

(10) TLC

シリカゲル 60 F₂₅₄ (メルク社製) の薄層クロマトグラフィー上でブ
タノール：メタノール：水 (4：1：2) の溶媒で展開したときの R_f 値は 0.44 で
ある。

【0011】

第 1 の本発明のカブラザマイシン A は両性物質であり、その製薬学的に許容で
きる塩としては、第 4 級アンモニウム塩などの有機塩基との塩、あるいは各種金
属との塩、例えばナトリウム塩のようなアルカリ金属との塩、あるいは酢酸塩な
どの有機酸との付加塩、あるいは塩酸のような各種無機酸との付加塩があげられ
る。

【0012】

第 1 の本発明による式 (Ib) のカブラザマイシン B の理化学的性状は、次の通
りである。

(1) 外観

無色粉末

(2) 分子式



(3) 高分解能質量分析 (HRFABMS：陰イオンモード)

実験値：1144.5750 (M-H)⁻

計算値：1144.5764

(4) 比旋光度

$[\alpha]_D^{23} -2.6^\circ$ (c 0.91, DMSO)

(5) 紫外線吸収スペクトル (メタノール中)

$\lambda_{max} \text{ nm } (\epsilon) : 261 (8,000)$

添付図面の図 5 に示す。

(6) 赤外線吸収スペクトル

添付図面の図 6 に示す通り。

(7) プロトン核磁気共鳴スペクトル

500MHzにおいて重ジメチルスルホキシド：重水 (=10：1) の混合溶媒中

で室温にて測定したプロトンNMRスペクトルは、添付図面の図7に示す通りである。

【0013】

(8) 炭素13核磁気共鳴スペクトル

125MHzにおいて重ジメチルスルホキシド：重水 (=10：1) の混合溶媒中で室温にて測定した炭素13NMRスペクトルは、添付図面の図8に示す通りである。

(9) 溶解性

メタノール、DMSO、水に可溶でありアセトン、酢酸エチルに不溶である。

【0014】

(10) TLC

シリカゲル 60 F₂₅₄ (メルク社製) の薄層クロマトグラフィー上でブタノール：メタノール：水 (4：1：2) の溶媒で展開したときの R_f 値は0.44である。

【0015】

本発明のカブラザマイシンBは両性物質であり、その製薬学的に許容できる塩としては、第4級アンモニウム塩などの有機塩基との塩、あるいは各種金属との塩、例えばナトリウム塩のようなアルカリ金属との塩、あるいは酢酸塩などの有機酸との付加塩、あるいは塩酸のような各種無機酸との付加塩があげられる。

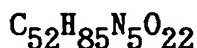
【0016】

本発明による式 (Ic) のカブラザマイシンCの理化学的性状は、次の通りである。

(1) 外観

無色粉末

(2) 分子式



(3) 高分解能質量分析 (HRFABMS：陽イオンモード)

実験値 1132.5747 (M+H)⁺

計算値 1132.5764

(4) 比旋光度

$[\alpha]_D^{25} -1.1^\circ$ (c 1.33, DMSO)

(5) 紫外線吸収スペクトル (メタノール中)

$\lambda_{\max} \text{ nm } (\epsilon): 261 (8,300)$

添付図面の図9に示す。

(6) 赤外線吸収スペクトル

添付図面の図10に示す通り。

(7) プロトン核磁気共鳴スペクトル

500MHzにおいて重ジメチルスルホキシド中で室温にて測定したプロトン NMR スペクトルは、添付図面の図11に示す通りである。

【0017】

(8) 炭素13核磁気共鳴スペクトル

125MHzにおいて重ジメチルスルホキシド中で室温にて測定した炭素13NMR スペクトルは、添付図面の図12に示す通りである。

(9) 溶解性

メタノール、DMSO、水に可溶でありアセトン、酢酸エチルに不溶である。

【0018】

(10) TLC

シリカゲル 60F₂₅₄ (メルク社製) の薄層クロマトグラフィー上でブタノール：メタノール：水 (4：1：2) の溶媒で展開したときの R_f 値は0.44である。

【0019】

本発明のカブラザマイシンCは両性物質であり、その製薬学的に許容できる塩としては、第4級アンモニウム塩などの有機塩基との塩、あるいは各種金属との塩、例えばナトリウム塩のようなアルカリ金属との塩、あるいは酢酸塩などの有機酸との付加塩、あるいは塩酸のような各種無機酸との付加塩があげられる。

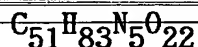
【0020】

本発明による式 (Ie) のカブラザマイシンEの理化学的性状は、次の通りである。

(1) 外観

無色粉末

(2) 分子式



(3) 高分解能質量分析 (HRFABMS: 陽イオンモード)

実験値 1118.5613 (M+H)⁺

計算値 1118.5608

(4) 比旋光度

$[\alpha]_D^{25} -5.1^\circ$ (c 0.83, DMSO)

(5) 紫外線吸収スペクトル (メタノール中)

$\lambda_{max} \text{ nm } (\epsilon): 262 (7,700)$

添付図面の図 1 3 に示す。

(6) 赤外線吸収スペクトル

添付図面の図 1 4 に示す通り。

(7) プロトン核磁気共鳴スペクトル

500MHzにおいて重ジメチルスルホキシド中で室温にて測定したプロトン NMR スペクトルは、添付図面の図 1 5 に示す通りである。

【0 0 2 1】

(8) 炭素13核磁気共鳴スペクトル

125MHzにおいて重ジメチルスルホキシド中で室温にて測定した炭素13NMR スペクトルは、添付図面の図 1 6 に示す通りである。

(9) 溶解性

メタノール、DMSO、水に可溶でありアセトン、酢酸エチルに不溶である。

【0 0 2 2】

(10) TLC

シリカゲル 60 F₂₅₄ (メルク社製) の薄層クロマトグラフィー上で
タノール:メタノール:水 (4:1:2) の溶媒で展開したときの R_f 値は0.44で
ある。

【0 0 2 3】

本発明のカブラザマイシン E は両性物質であり、その製薬学的に許容できる塩としては、第 4 級アンモニウム塩などの有機塩基との塩、あるいは各種金属との塩、例えばナトリウム塩のようなアルカリ金属との塩、あるいは酢酸塩などの有機酸との付加塩、あるいは塩酸のような各種無機酸との付加塩があげられる。

【0024】

本発明による式 (If) のカブラザマイシン F の理化学的性状は、次の通りである。

(1) 外観

無色粉末

(2) 分子式



(3) 高分解能質量分析 (HRFABMS: 陽イオンモード)

実験値 1118.5615 (M+H)⁺

計算値 1118.5608

(4) 比旋光度

$[\alpha]_D^{25} -4.7^\circ$ (c 0.90, DMSO)

(5) 紫外線吸収スペクトル (メタノール中)

$\lambda_{max} \text{ nm } (\epsilon): 262 (7,600)$

添付図面の図 17 に示す。

(6) 赤外線吸収スペクトル

添付図面の図 18 に示す通り。

(7) プロトン核磁気共鳴スペクトル

500MHz において重ジメチルスルホキシド中で室温にて測定したプロトン NMR スペクトルは、添付図面の図 19 に示す通りである。

【0025】

(8) 炭素 13 核磁気共鳴スペクトル

125MHz において重ジメチルスルホキシド中で室温にて測定した炭素 13 NMR スペクトルは、添付図面の図 20 に示す通りである。

(9) 溶解性

メタノール、DMSO、水に可溶でありアセトン、酢酸エチルに不溶である。

【0026】

(10) TLC

シリカゲル 60 F₂₅₄ (メルク社製) の薄層クロマトグラフィー上で
メタノール : メタノール : 水 (4 : 1 : 2) の溶媒で展開したときの R_f 値は 0.44 で
ある。

【0027】

本発明のカブラザマイシン F は両性物質であり、その製薬学的に許容できる塩
としては、第 4 級アンモニウム塩などの有機塩基との塩、あるいは各種金属との
塩、例えばナトリウム塩のようなアルカリ金属との塩、あるいは酢酸塩などの有
機酸との付加塩、あるいは塩酸のような各種無機酸との付加塩があげられる。

【0028】

なお、本明細書では、カブラザマイシン A、カブラザマイシン B、カブラザマ
イシン C、カブラザマイシン E、カブラザマイシン F のうちの一つ、あるいは二
つまたはそれ以上の混合物、もしくは、すべての混合物を、単にカブラザマイシ
ン類と称することがある。

【0029】

本発明による前記の一般式 (I) で表せるカブラザマイシン類は後記の生物学
的性質を有する。

すなわち、カブラザマイシン A、カブラザマイシン B、カブラザマイシン C、
カブラザマイシン E およびカブラザマイシン F は、薬剤耐性菌を含む抗酸性菌お
よび薬剤耐性菌 (メチシリン耐性菌等) を含むグラム陽性の細菌に対して抗菌活
性を示す。これらカブラザマイシン類の抗菌活性を次のとおり試験した。

【0030】

試験例 1

各種の微生物に対するカブラザマイシン A の抗菌スペクトルは日本化学療法学
会標準法に基づき、1 % グリセリン加普通寒天培地上で倍数希釈法により測定し
た。その結果を表 1 に示す。

【表 1】

供 試 菌	カブラザマイシン A 最小発育阻止濃度 (μg/ml)
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607	1.56
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 PM-R (パロモマイシン耐性)	1.56
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 VM-R (バイオマイシン耐性)	0.78
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 CPM-R (カブレオマイシン耐性)	0.78
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 ST-R (ストレプトスライシン耐性)	0.78
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 KM-R (カナマイシン耐性)	0.78
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 SM-R (ストレプトマイシン耐性)	1.56
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 RFP-R (リファンピシン耐性)	0.78
マイコバクテリウム・フレイ	1.56
マイコバクテリウム・バケ ATCC15483	0.78
マイコバクテリウム・フォーツイツム	6.25

【0 0 3 1】

試験例 2

各種の微生物に対するカブラザマイシン B の抗菌スペクトルは日本化学療法学
会標準法に基づき、1%グリセリン加普通寒天培地上で倍数希釈法により測定し
た。その結果を表 2 に示す。

【表 2】

供 試 菌	カブラザマイシンB 最小発育阻止濃度 (μg/ml)
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607	3.13
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 PM-R (パロモマイシン耐性)	1.56
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 VM-R (バイオマイシン耐性)	1.56
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 CPM-R (カブレオマイシン耐性)	1.56
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 ST-R (ストレプトスライシン耐性)	1.56
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 KM-R (カナマイシン耐性)	1.56
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 SM-R (ストレプトマイシン耐性)	3.13
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 RFP-R (リファンピシン耐性)	3.13
マイコバクテリウム・フレイ	3.13
マイコバクテリウム・バケ ATCC15483	0.39
マイコバクテリウム・フォーツイツム	50

【0032】

試験例 3

表 2 に示されたものの以外の各種の微生物に対するカブラザマイシン B の抗菌スペクトルを、日本化学療法学会標準法に基づき、ミュラ・ヒントン寒天培地上で倍数希釈法により測定した。その結果を表 3 に示す。

【表 3】

供 試 菌	カブラザマイシンB 最小発育阻止濃度 (μg/ml)
スタフィロコッカス・アウレウス FDA209P	1.56
スタフィロコッカス・アウレウス スミス	3.13
スタフィロコッカス・アウレウス MS9610 (多剤耐性)	3.13
スタフィロコッカス・アウレウス No. 5 (メチシリン 耐性)	3.13
スタフィロコッカス・アウレウス No. 17 (メチシリン 耐性)	6.25
スタフィロコッカス・アウレウス MS16526 (メチシリン 耐性)	3.13
スタフィロコッカス・アウレウス TY-04282 (メチシリン 耐性)	6.25
マイクロコッカス・ルテウス FDA16	3.13
マイクロコッカス・ルテウス PCI1001	3.13
バチルス・アントラシス	0.78
バチルス・ズブチリス NRRL B-558	12.5
バチルス・ズブチリス PCI219	6.25
バチルス・セレウス ATCC10702	3.13
コリネバクテリウム・ボビス 1810	3.13
エシエリヒア・コリ NIHJ	100

【0033】

試験例4

各種の微生物に対するカブラザマイシンCの抗菌スペクトルは日本化学療法学会標準法に基づき、1%グリセリン加普通寒天培地上で倍数希釈法により測定した。その結果を表4に示す。

【表 4】

供 試 菌	カブラザマイシンC 最小発育阻止濃度 (μg/ml)
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607	1.56
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 PM-R (パロモマイシン耐性)	1.56
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 VM-R (バイオマイシン耐性)	1.56
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 CPM-R (カブレオマイシン耐性)	1.56
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 ST-R (ストレプトスライシン耐性)	1.56
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 KM-R (カナマイシン耐性)	0.78
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 SM-R (ストレプトマイシン耐性)	1.56
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 RFP-R (リファンピシン耐性)	1.56
マイコバクテリウム・フレイ	1.56
マイコバクテリウム・バケ ATCC15483	0.39
マイコバクテリウム・フォーツイツム	12.5

【0034】

試験例 5

各種の微生物に対するカブラザマイシンEの抗菌スペクトルは日本化学療法学会標準法に基づき、1%グリセリン加普通寒天培地上で倍数希釈法により測定した。その結果を表5に示す。

【表 5】

供 試 菌	カブラザマイシンE 最小発育阻止濃度 (μg/ml)
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607	1.56
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 PM-R (パロモマイシン耐性)	1.56
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 VM-R (バイオマイシン耐性)	0.39
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 CPM-R (カブレオマイシン耐性)	0.39
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 ST-R (ストレプトスライシン耐性)	0.78
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 KM-R (カナマイシン耐性)	0.78
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 SM-R (ストレプトマイシン耐性)	1.56
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 RFP-R (リファンピシン耐性)	0.78
マイコバクテリウム・フレイ	1.56
マイコバクテリウム・バケ ATCC15483	0.39
マイコバクテリウム・フォーツイツム	12.5

【0035】

試験例6

各種の微生物に対するカブラザマイシンEの抗菌スペクトルは日本化学療法学会標準法に基づき、1%グリセリン加普通寒天培地上で倍数希釈法によって測定した。その結果を表6に示す。

[表 6]

供 試 菌	カブラザマイシンF 最小発育阻止濃度 ($\mu\text{g/ml}$)
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607	1.56
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 PM-R (パロモマイシン耐性)	0.78
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 PM-R (バイオマイシン耐性)	1.56
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 PM-R (カブレオマイシン耐性)	0.78
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 ST-R (ストレプトスライシン耐性)	0.78
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 KM-R (カナマイシン耐性)	0.78
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 SM-R (ストレプトマイシン耐性)	1.56
マイコバクテリウム・スメグマティス ATCC607 RFP-R (リファンピシン耐性)	0.78
マイコバクテリウム・フレイ	1.56
マイコバクテリウム・バケ ATCC15483	0.78
マイコバクテリウム・フォーツイツム	12.5

【0036】

さらに、第2の本発明によると、ストレプトミセス属に属して、前記の一般式 (I) で表されるカブラザマイシンA、カブラザマイシンB、カブラザマイシンC、カブラザマイシンEおよびカブラザマイシンFの少なくとも一つを生産する生産菌を培養し、その培養物から、カブラザマイシンA、B、C、EおよびFの少なくとも一つを採取することを特徴とする、一般式 (I) で表される抗生物質カブラザマイシンA、B、C、Eおよび (または) Fの製造方法が提供される。

【0037】

第2の本発明の方法で使用する抗生物質カブラマイシン類の生産菌は、前述した理化学的性質および生物学的性質を有する抗生物質を生産する能力を有するものであれば、その種を問わず使用できて広範な微生物から選ぶことができる。

かかる微生物のうち、抗生物質カブラマイシン類の生産菌の具体的な好適の一例は、本発明者らにより平成9年3月、微生物化学研究所において、ハワイ、オアフ島の土壌より分離された放線菌で、MK730-62F2の菌株番号が付された菌株がある。

【0038】

以下にMK730-62F2株の菌学的諸性質について記載する。

1. 形態

MK730-62F2株は、分枝した基生菌糸より、比較的長い気菌糸を伸長し、その先端に5～10回転のらせんを形成する。成熟した孢子鎖は10～50個の卵円形の孢子を連鎖し、孢子の大きさは約0.5～0.6×0.8～1.0ミクロンである。なお、孢子の表面は平滑である。輪生枝、菌束糸、孢子のう、および運動性孢子は認められない。

【0039】

2. 各種培地における生育状態

色の記載について〔 〕内に示す色の標準は、コンテナ・コーポレーション・オブ・アメリカのカラー・ハーモニー・マニュアル (Container Corporation of Americaのcolor harmony manual) を用いた。

(1) スクロース・硝酸塩寒天培地 (27℃培養)

うす黄 [2 ea, Lt Wheat] の発育上に、白の気菌糸を、うっすらと着生し、溶解性色素は認められない。

(2) グリセリン・アスパラギン寒天培地 (ISP-培地5、27℃培養)

うす黄 [2 ea, Lt Wheat] ～ うす黄茶 [2 ng, Dull Gold] の発育上に、灰白 [3 dc, Natural] ～ 明るい灰 [d] の気菌糸を着生する。溶解性色素は認められない。

(3) スターチ・無機塩寒天培地 (ISP-培地4、27℃培養)

うす黄 [2 ea, Lt Wheat] ～ うす黄茶 [2 lg, Mustard Tan] の発育上に、白

～明るい灰 [d] の気菌糸を着生する。溶解性色素は認められない。

【0040】

(4) チロシン寒天培地 (ISP-培地7、27℃培養)

うす黄茶 [2 1e, Mustard ~ 2 ng, Dull Gold] の發育上に、灰白 [b, Oyster White ~ 3 dc, Natural] の気菌糸を着生し、暗い茶の溶解性色素を生ずる。

【0041】

(5) イースト・麦芽寒天培地 (ISP-培地2、27℃培養)

うす黄茶 [2 1e, Lt Mustard Tan ~ 3 ic, Lt Amber] の發育上に、灰白 [b, Oyster White] ~ 明るい灰 [d] の気菌糸を着生する。溶解性色素は認められない。

(6) オートミール寒天培地 (ISP-培地3、27℃培養)

うす黄 [2 ea, Lt Wheat] の發育上に、灰白 [3 dc, Natural] ~ 明るい灰 [d] の気菌糸を着生し、溶解性色素は認められない。

【0042】

3. 生理学的性質

(1) 生育温度範囲

グルコース・アスパラギン寒天培地 (グルコース 1.0%、アスパラギン 0.05%、リン酸二カリウム 0.05%、ひも寒天 2.5%、pH 7.0) を用い、10℃、20℃、24℃、27℃、30℃、37℃、45℃および50℃の各温度で試験した結果、本菌株は10℃、45℃および50℃を除き、20℃から37℃の範囲で生育した。生育至適温度は、30~37℃付近である。

(2) スターチの加水分解 (スターチ・無機塩寒天培地、ISP-培地4、27℃培養)

培養後3日目頃よりスターチの加水分解を認め、その作用は中等度である。

【0043】

(3) メラニン様色素の生成 (トリプトン・イースト・ブロス、ISP-培地

1; ペプトン・イースト・鉄寒天培地、ISP-培地6; チロシン寒天培地、ISP-培地7; いずれも27℃培養)

いずれの培地でも陽性である。

(4) 素源の利用性 (プリドハム・ゴトリブ寒天培地、ISP-培地9、27℃培養)

D-グルコース、L-アラビノース、D-フルクトース、スクロース、イノシトール、ラムノース、ラフィノースおよびD-マンニトールを利用して発育し、D-キシロースもおそらく利用する。

【0044】

(5) 硝酸塩の還元反応 (0.1%硝酸カリウム含有ペプトン水、ISP-培地8、27℃培養)

陰性である。

(6) ゼラチンの液化 (単純ゼラチン、20℃培養；グルコース・ペプトン・ゼラチン、27℃培養)

単純ゼラチンは、培養後40日間の観察で液化を認めなかった。グルコース・ペプトン・ゼラチンの場合、培養後40日頃に弱い液化を示した。

(7) 脱脂牛乳の凝固・ペプトン化 (10%スキムミルク、37℃培養)

凝固することなく、培養後7日目頃よりペプトン化が始まり、14日目には完了した。

【0045】

以上の性状を要約すると、MK730-62F2株は、分枝した基生菌糸より、らせん形成を有する気菌糸を伸長する。胞子の表面は平滑である。種々の培地で、うす黄～うす黄茶の発育上に、灰白～明るい灰の気菌糸を着生する。溶解性色素は、メラニン様色素以外は認められない。生育至適温度は30～37℃付近である。メラニン様色素の生成は陽性、スターチの水解性は中等度である。なお、細胞壁に含まれる2,6-ジアミノピメリン酸はLL-型であり、菌体中の主要なメナキノン~~はMK-9(H8) および MK-9(H6) であった。~~

【0046】

これらの性状よりMK730-62F2株は、ストレプトミセス (*Streptomyces*) 属に属すると考えられる。そこで、近縁の既知菌種を検索した結果、ストレプトミセス・ディアスタクロモゲネス (*Streptomyces diastatochromogenes*、文献、International Journal of Systematic Bacteriology、22巻、290頁、1972年)、ストレプトミセス・レジストマイシフィクス (*Streptomyces resistomycificus*、文献

、International Journal of Systematic Bacteriology、18巻、165頁、1968年)
 、ストレプトミセス・コリヌス(*Streptomyces collinus*、文献、International
 Journal of Systematic Bacteriology、18巻、100頁、1968年) およびストレプ
 トミセス・アウランティオグリセウス(*Streptomyces aurantiogriseus*、文献、I
 nternational Journal of Systematic Bacteriology、18巻、297頁、1968年) が
 あげられた。次に上記4種の本研究所保存菌株とMK730-62F2株を実地に比較検討
 した。その成績を表7に示す。

【0047】

【表 7】

	MK730-62F2 株	ストレプトミセス・ ディアスタクトクロモゲネス IMC S-0712 (ISP 5449)	ストレプトミセス・ レジストマイシフィクス IMC S-0212 (ISP 5133)
気菌糸の形態	らせん	波状へらせん	らせん
胞子の表面	平滑	平滑	平滑
気菌糸の色	灰白〜明るい灰	明るい灰	白〜灰
発育の色	うす黄〜うす黄茶	うす黄〜うす黄茶	うす黄茶〜茶黒
溶解性色素	-	-	- 茶を帯びる
メラニン様色素の生成	-	-	-
ISP 1	(+)	+	+
ISP 6	+	+	+
ISP 7	(+)	+	(+)
硝酸塩の還元	-	-	-
スターチの加水分解	+	+	+
脱脂牛乳の凝固	-	-	-
脱脂牛乳のペプトン化	+	(+)	(+)
単純セラチンの核化	-	(+)	-
グルコース・ペプトン・ゼ	(+)	(+)	(+)
ラチンの核化	-	-	-
炭素源の利用性*	+	+	+
L-アラビノース	(+)	+	(+)
D-キシロース	+	+	+
D-グルコース	+	+	+
D-フラクトース	+	+	+
スクロース	+	+	+
イノシトール	+	+	+
ラムノース	+	+	+
ラフィノース	+	+	+
D-マンニトール	+	+	+

* +: 利用、(+): おそらく利用、±: 利用の存否が判然としない。

【0048】

【表 7続】

	MK730-62F2株	ストレプトミセス・ コリヌス IMC S-0201 (ISP 5129)	ストレプトミセス・ アウランティオグリセウス IMC S-0069 (ISP 5138)
気菌糸の形態	らせん	直状～ループ状	らせん
胞子の表面	平滑	平滑	平滑
気菌糸の色	灰白～明るい灰	白～灰白	白～灰
発育の色	うす黄～うす黄茶	うす黄茶～明るい茶	うす黄茶～明るい茶
溶解性色素	-	-	-
メラニン様色素の生成	-	-	-
ISP 1	(+)	(+)	+
ISP 6	+	(+)	+
ISP 7	(+)	(+)	(+)
硝酸塩の還元	-	-	+
スターチの加水分解	+	+	+
脱脂牛乳の凝固	-	-	-
脱脂牛乳のペプトン化	+	-	+
単純ゼラチンの液化	-	-	(+)
グルコース・ペプトン・ゼ	(+)	(+)	(+)
ラチンの液化	-	-	(+)
炭素源の利用性*	-	-	(+)
Ｌ-アラビノース	+	+	+
D-キシロース	(+)	(+)	(+)
D-グルコース	+	+	+
D-フラクトース	+	+	+
スクロース	+	+	(+)
イノシトール	+	+	(+)
ラムノース	+	(+)	+
ラフィノース	+	+	+
D-マンニトール	+	+	+

* + : 利用、(+) : おそらく利用、± : 利用の存否が断然としない。

【0049】

以上の表7から明らかなように、MK730-62F2株はいずれの種とも類似した性状を示した。しかし、ストレプトミセス・レジストマイシフィクスは発育の色調がうす黄茶～茶黒を呈し、溶解性色素が茶を帯び、脱脂牛乳をペプトン化しない点で、MK730-62F2株と相違していた。また、ストレプトミセス・コリヌスは気菌糸の形態が直状～ループ状を示し、脱脂牛乳をペプトン化しない点で、ストレプトミセス・アウランティオグリセウスは溶解性色素が茶を帯び、単純ゼラチンを液化し、硝酸塩を還元する点で、MK730-62F2株と区別された。一方、ストレプトミ

セス・ディアスタトクロモゲネスは単純ゼラチンの液化が陽性を示すほかは、MK730-62F2株とよく類似していた。しかし、現時点ではMK730-62F2株をストレプトミセス・ディアスタトクロモゲネスの一菌株であると同定できない。そこで、MK730-62F2株をストレプトミセス・エスピー (*Streptomyces* sp.) MK730-62F2とした。

【0050】

なお、MK730-62F2株を工業技術院生命工学工業技術研究所に寄託申請し、平成10年11月27日、FERM P-17068として受託された。

【0051】

第2の本発明の方法においては、抗生物質カブラザマイシン類の製造は次の通り行われる。

すなわち、抗生物質カブラザマイシン類の製造は、抗生物質カブラザマイシンA、B、C、EおよびFの少なくとも一つを生産する生産菌（単にカブラザマイシン類生産菌という）を栄養培地中に接種し、抗生物質カブラザマイシン類の生産に良好な温度で培養することによって行われ、抗生物質カブラザマイシン類を含む培養物が得られる。このような目的に用いる栄養培地としては、放線菌の培養に利用しうるものが使用される。栄養源として、例えば市販されている大豆粉、ペプトン、酵母エキス、肉エキス、コーン・ステープ・リカー、硫酸アンモニウム等の窒素源が使用できる。また、トマトペースト、グリセリン、でん粉、グルコース、ガラクトース、デキストリン等の炭水化物あるいは脂肪などの炭素源が使用できる。さらに食塩、炭酸カルシウム等の無機塩を添加して使用できる。その他必要に応じて微量の金属塩を添加することができる。これらのものは、抗生物質カブラザマイシン類の生産菌が利用し、抗生物質カブラザマイシン類の生産に役に立つものであればよく、公知の放線菌の培養材料はすべて用いることができる。

【0052】

抗生物質カブラザマイシン類の生産は、ストレプトミセス属に属する抗生物質カブラザマイシン類の生産能を有する微生物が使用される。具体的には、本発明者らの分離したストレプトミセス・エスピーMK730-62F2株が抗生物質カブラザマ

イシン類を生産することは、本発明者らによって明らかにされているが、その他の菌株については、抗生物質生産菌の単離の常法によって自然界より分離することが可能である。また、ストレプトミセス・エスピーMK730-62F2株を含めて、抗生物質カブラザマイシン類の生産菌を放射線照射その他、変異処理により抗生物質カブラザマイシン類の生産能を高める余地も残っている。さらに遺伝子工学的手法によって抗生物質カブラザマイシン類の生産も可能である。

【0053】

カブラザマイシン類生産のための種母培地としては、寒天培地上、MK730-62F2株の斜面培養から得た生育物を使用する。

抗生物質カブラザマイシン類の製造に当たっては、ストレプトミセス属に属する抗生物質カブラザマイシン類生産菌を適当な培地で好氣的に培養するのが好ましく、その培養液から目的のものを採取するのには常用の手段を用いることができる。培養温度は、抗生物質カブラザマイシン類の発育が実質的に阻害されずにこれらの物質を生産しうる範囲であれば、特に制約されるものでなく、使用する生産菌に応じて選択できるが、好ましくは、25～30℃の範囲内の温度を挙げることができる。

【0054】

この MK730-62F2 株によるカブラザマイシン類生産は、通常は3ないし9日間で最高に達するが、一般に十分な抗菌活性が培地に付与されるまで続ける。この培養液中のカブラザマイシン類の力価の経時変化は、HPLC法またはマイコバクテリウム・スメグマティスあるいはマイコバクテリウム・バケを被検菌とする円筒平板法により測定できる。

【0055】

第2の本発明の方法においては、上記のようにして得られた培養物からカブラザマイシン類を採取するが、採取法としては微生物の生産する代謝物を採取するのに用いられる手段を適宜利用することができる。例えば、水と混ざらない溶媒による抽出の手段、各種吸着剤に対する吸着親和性の差を利用する手段、ゲルろ過、向流分配を利用したクロマトグラフィー等を単独または組み合わせて利用しカブラザマイシンA、B、C、EおよびFをそれぞれ単独にまたは何れかの混合

物として採取できる。また、分離した菌体からは、適当な有機溶媒を用いた溶媒抽出法や菌体破碎による溶出法により菌体から抽出し、上記と同様に単離精製して採取することができる。かくして、前記した抗生物質カブラザマイシン A、B、C、E および F が別々にまたは混合物として得られる。なおカブラザマイシン A、B、C、E および F の相互の分離は、HPLC によって行うことができる。

【0056】

さらに、第3の本発明では、一般式 (I) で示されるカブラザマイシン A、B、C、E および F の少なくとも一つ、またはその塩を有効成分とする抗菌剤が提供される。

【0057】

第3の本発明の抗菌剤においては、有効成分化合物を、製薬学的に許容できる常用の固体または液状担体、例えばエタノール、水、生理食塩水、でん粉等と混合して含有する組成物の形であることができる。

【0058】

また、第4の本発明では、前記の一般式 (I) のカブラザマイシン A、B、C、E および F を生産する特性を持つストレプトミセス・エスピー MK730-62F2 株が新規な微生物として提供される。

【0059】

【発明の実施の形態】

以下に実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

実施例 1

抗生物質カブラザマイシン A、B、C、E および F の製造

寒天斜面培地に培養したストレプトミセス・エスピー MK730-62F2 株 (FERM P-17067として寄託) を、ガラクトース 2%、デキストリン 2%、グリセリン 1%、バクトソイトン (ディフコ社製) 1%、コーン・スティーブ・リカー 0.5%、硫酸アンモニウム 0.2%、炭酸カルシウム 0.2 %を含む液体培地 (pH 7.4に調整) を三角フラスコ (500ml容) に 110ml ずつ分注して常法により 120℃で 20 分滅菌した培地に接種した。その後に 30℃で 2日間回転振とう培養し、種母培養液を得た。

【0060】

トマトペースト（カゴメ社製）2.4%、デキストリン 2.4%、酵母エキス（オリエンタル社製）1.2%、塩化コバルト 0.0006%（pH7.4に調整）の組成の培地15 リットルをタンク培養槽（30リットル容）中に調製し、さらに滅菌し生産培地とした。この生産培地に、上記の種母培養液の2%量を接種し、27℃、通気量15リットル、200rpmの培養条件で6日間タンク培養した。

【0061】

このようにして得られた培養液を遠心分離して培養ろ液12リットルと菌体を分離した。つづいて、菌体に6 リットルのメタノールを加えてよく攪拌し、菌体からカブラザマイシン類をメタノールで抽出した。培養ろ液と菌体抽出液を合わせて、得られた混合液18 リットルをダイヤイオンHP-20（三菱化学株式会社製）のカラム750 mlに通過させ、カブラザマイシン類を吸着させた。このダイヤイオンHP-20に脱イオン水、50%メタノール水、80%メタノール水、80%アセトン水、アセトン を各2.25 リットル順次通過させた。カブラザマイシン類は、80%アセトン水で多く溶出された。また、50%メタノール水溶出画分および80%メタノール水溶出画分にもカブラザマイシン類が含まれていたもので、両者を合わせて再度、ダイヤイオンHP-20カラム（750 ml）にカブラザマイシン類を吸着させ、次いでカラムに80%メタノール水2.25リットルを通過させた。その後、カラムから80%アセトン水2.25リットルで溶出させた。この溶出液を前記の80%アセトン水画分に合わせ、減圧下で濃縮乾固してカブラザマイシン類を含む粗精製物10.1 gを得た。

【0062】

このカブラザマイシン類を含む粗精製物の10.1 gをクロロホルム：メタノール（=1：2）の混合溶媒の50mlで溶解して、その溶液にキーゼルゲール（メルク社製、Art.10601）50mlを加え溶媒を減圧下で濃縮乾固した。カブラザマイシン類がキーゼルゲールに吸着された。このキーゼルゲールを、シリカゲルカラム（内径54 mm×長さ200 mm）の上にのせ、クロマトグラフィーを行った。展開溶媒としてクロロホルム：メタノール：水=4：1：0.1、2：1：0.2、1：1：0.2の各混合液 各1.35 リットルを用い、順次展開を行った。カブラザマイシン類を含む活性画分を集めて減圧下で濃縮乾固し、625.3 mgのカブラザマイシン類を

含む粗精製物を得た。

【0063】

このカブラザマイシン類を含む粗精製物にメタノール 5 mlを加え、得られた溶液を5℃の冷暗下に静置してカブラザマイシン類を含む析出沈殿の画分537.3 mgを得た。

つづいて、このカブラザマイシン類を含む析出沈殿画分をHPLC (CAPCELL PAK C18 φ20×250mm、資生堂製)を用い精製した。展開溶媒は50%アセトニトリル水-0.05%ギ酸(流速: 120 ml/min)により展開し、活性画分を集めて減圧下で濃縮乾固することにより、カブラザマイシンAを 56.9mg、カブラザマイシンBを 90.3mg、カブラザマイシンCを 19.7mg、カブラザマイシンEを 30.3mg、およびカブラザマイシンFを 25.5mg得た。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1はカブラザマイシンAのメタノール溶液中の紫外線吸収スペクトルである。

【図2】

図2はカブラザマイシンAのKBr錠剤法で測定した赤外線吸収スペクトルである。

【図3】

図3はカブラザマイシンAの重ジメチルスルホキシド溶液中にて室温で測定した500MHzにおけるプロトン核磁気共鳴スペクトルである。

【図4】

図4はカブラザマイシンAの重ジメチルスルホキシド溶液中にて室温で測定した125MHzにおける炭素13核磁気共鳴スペクトルである。

【図5】

図5はカブラザマイシンBのメタノール溶液中の紫外線吸収スペクトルである。

【図6】

図6はカブラザマイシンBのKBr錠剤法で測定した赤外線吸収スペクトル

である。

【図 7】

図 7 はカブラザマイシン B の重ジメチルスルホキシド：重水 (=10：1) の混合溶媒中にて室温で測定した 500MHz におけるプロトン核磁気共鳴スペクトルである。

【図 8】

図 8 はカブラザマイシン B の重ジメチルスルホキシド：重水 (=10：1) の混合溶媒中にて室温で測定した 125MHz における炭素 13 核磁気共鳴スペクトルである。

【図 9】

図 9 はカブラザマイシン C のメタノール溶液中の紫外線吸収スペクトルである。

【図 1 0】

図 1 0 はカブラザマイシン C の K B r 錠剤法で測定した赤外線吸収スペクトルである。

【図 1 1】

図 1 1 はカブラザマイシン C の重ジメチルスルホキシド溶液中にて室温で測定した 500MHz におけるプロトン核磁気共鳴スペクトルである。

【図 1 2】

図 1 2 はカブラザマイシン C の重ジメチルスルホキシド溶液中にて室温で測定した 125MHz における炭素 13 核磁気共鳴スペクトルである。

【図 1 3】

図 1 3 はカブラザマイシン E のメタノール溶液中の紫外線吸収スペクトルである。

【図 1 4】

図 1 4 はカブラザマイシン E の K B r 錠剤法で測定した赤外線吸収スペクトルである。

【図 1 5】

図 1 5 はカブラザマイシン E の重ジメチルスルホキシド溶液中にて室温で測

定した500MHzにおけるプロトン核磁気共鳴スペクトルである。

【図 16】

図 16 はカブラザマイシン E の重ジメチルスルホキシド溶液中にて室温で測定した125MHzにおける炭素13核磁気共鳴スペクトルである。

【図 17】

図 17 はカブラザマイシン F のメタノール溶液中の紫外線吸収スペクトルである。

【図 18】

図 18 はカブラザマイシン F の K B r 錠剤法で測定した赤外線吸収スペクトルである。

【図 19】

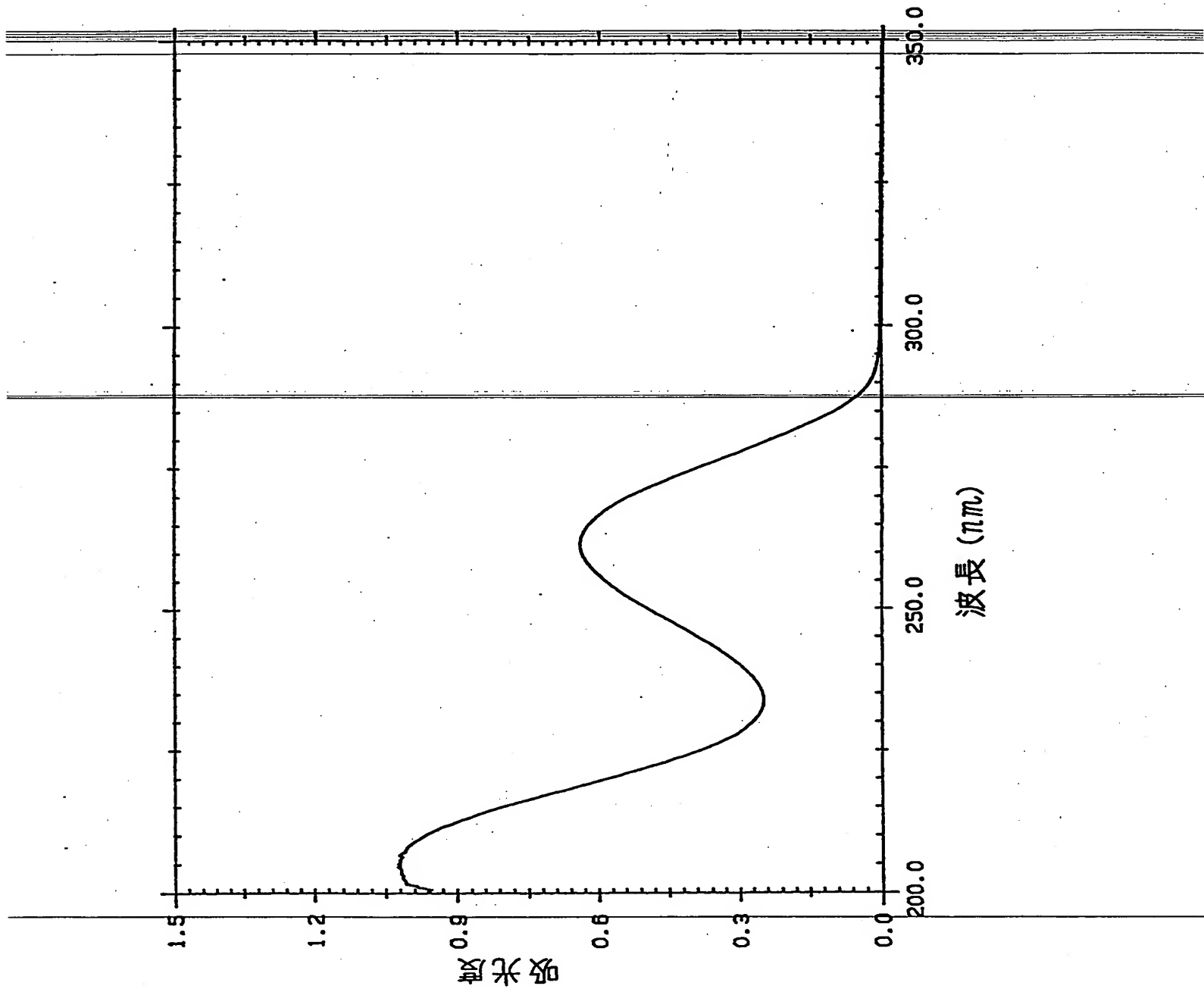
図 19 はカブラザマイシン F の重ジメチルスルホキシド溶液中にて室温で測定した500MHzにおけるプロトン核磁気共鳴スペクトルである。

【図 20】

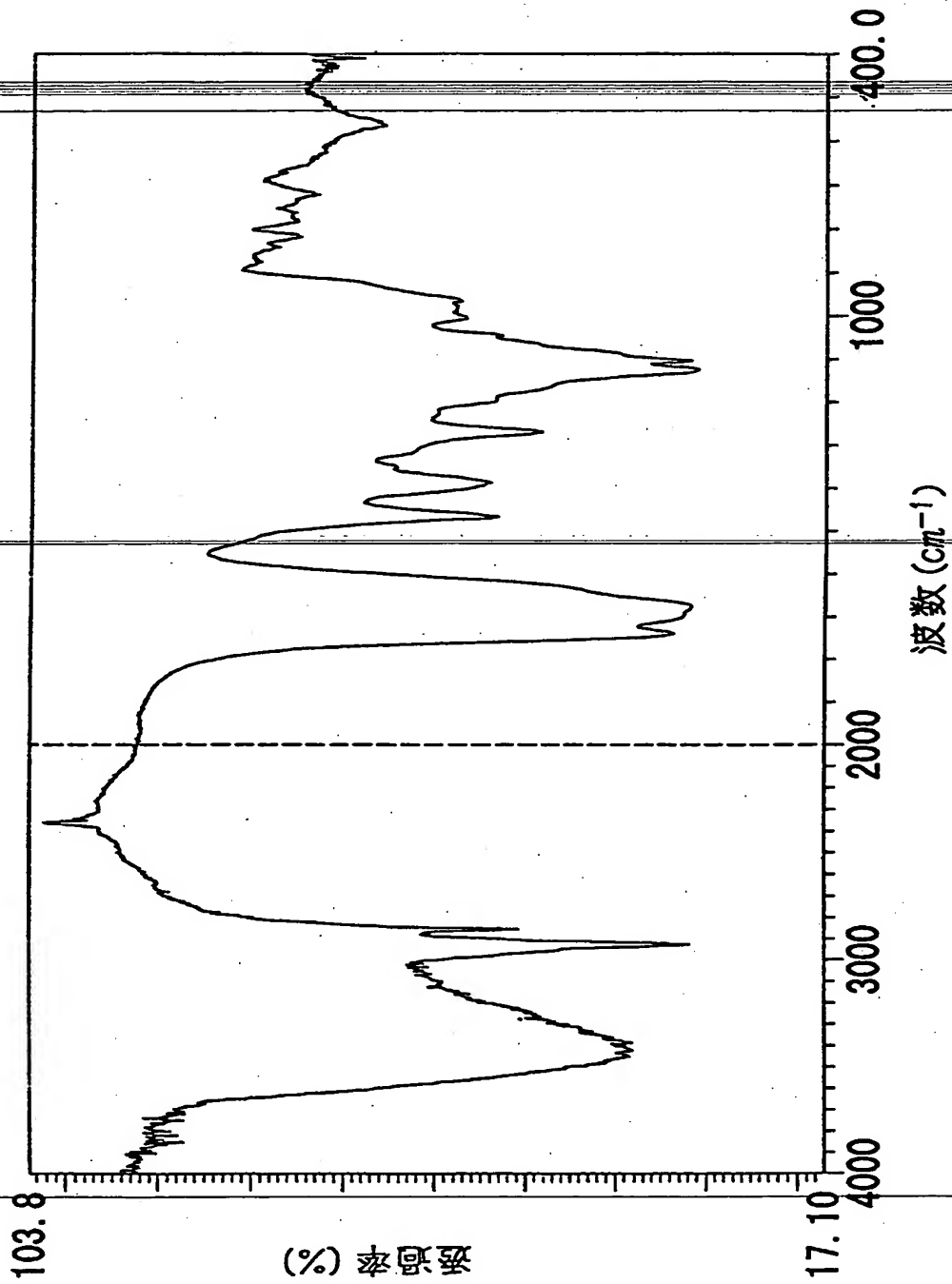
図 20 はカブラザマイシン F の重ジメチルスルホキシド溶液中にて室温で測定した125MHzにおける炭素13核磁気共鳴スペクトルである。

【書類名】 図面

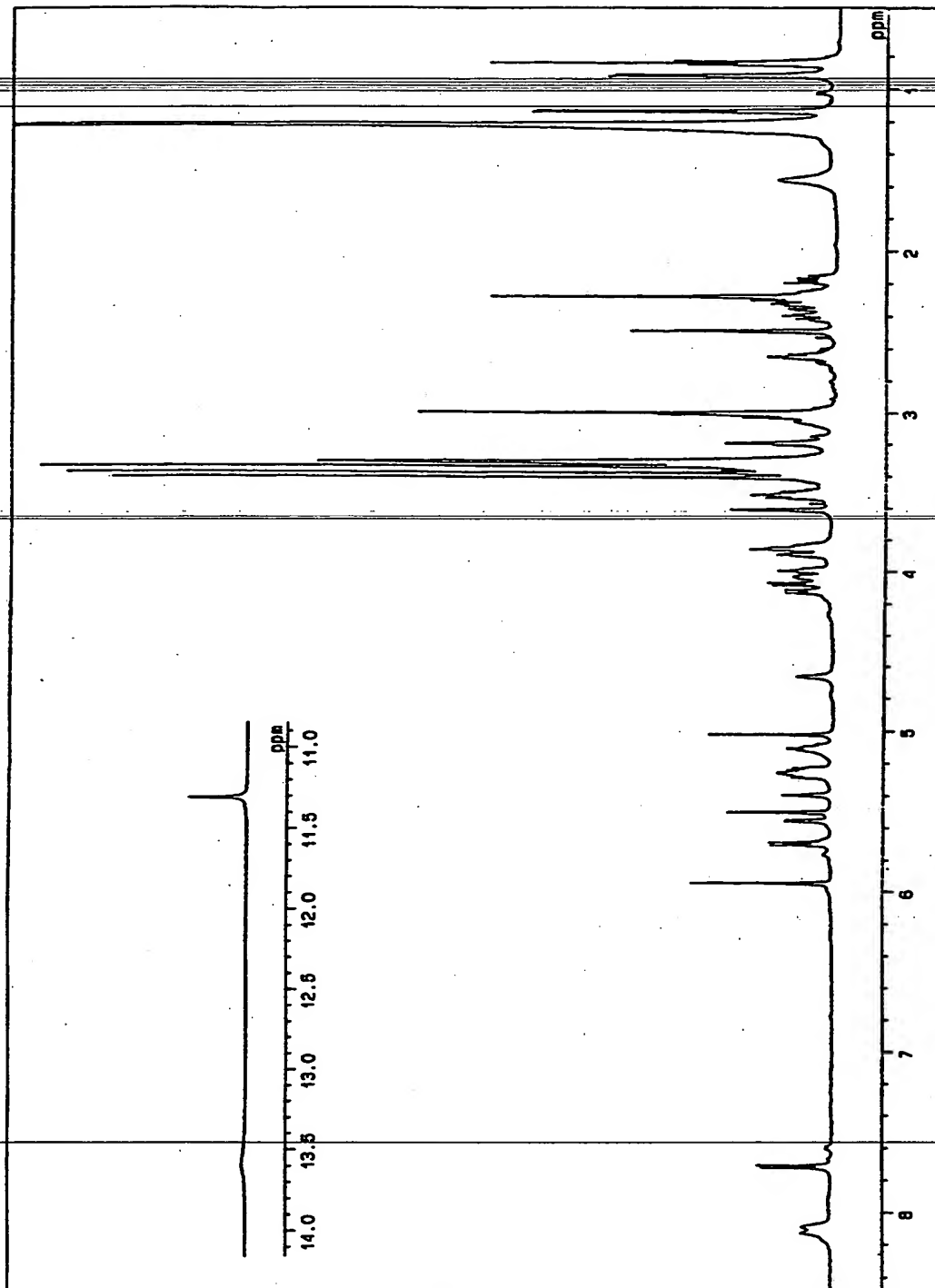
【図 1】



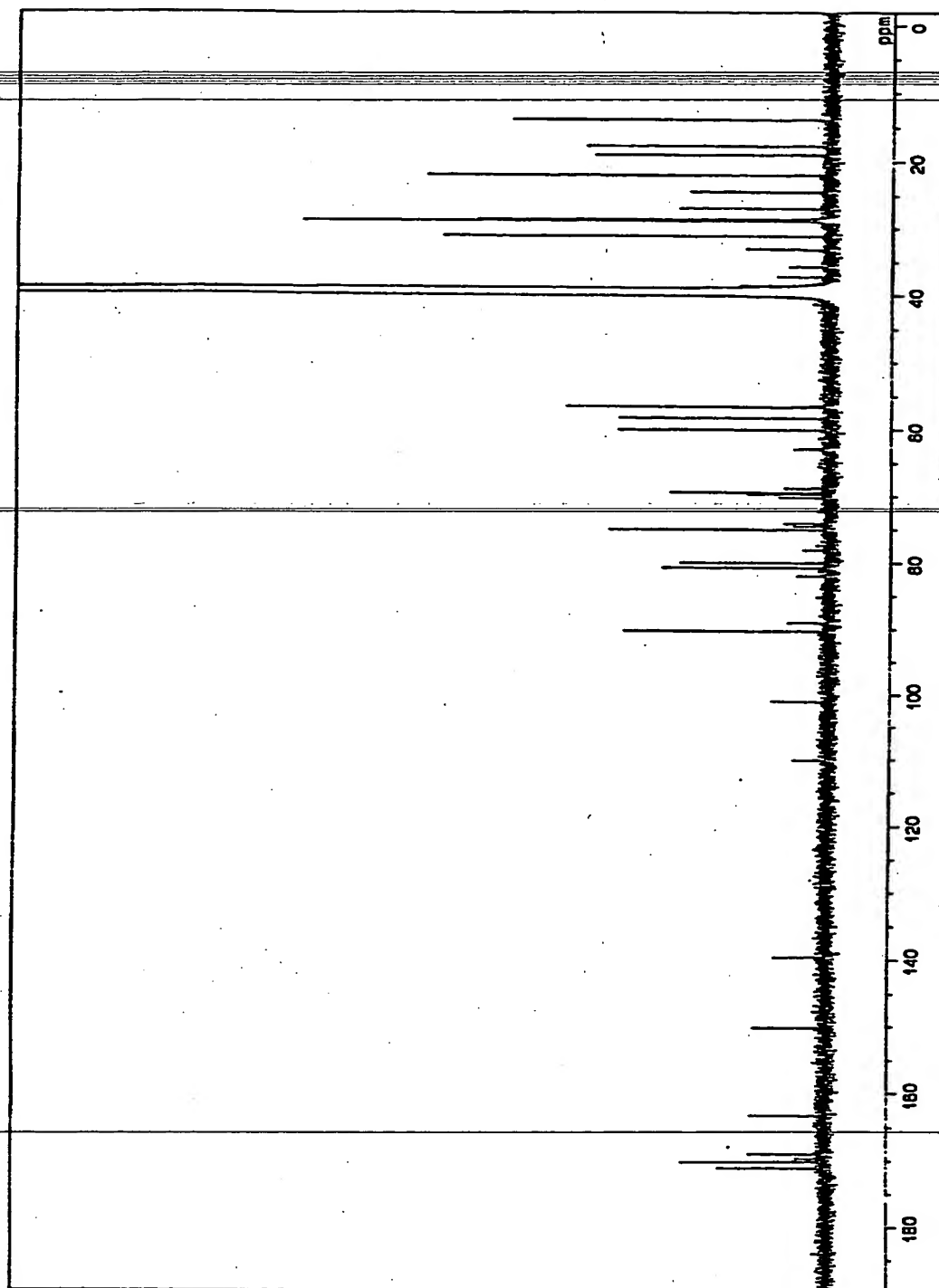
【図2】



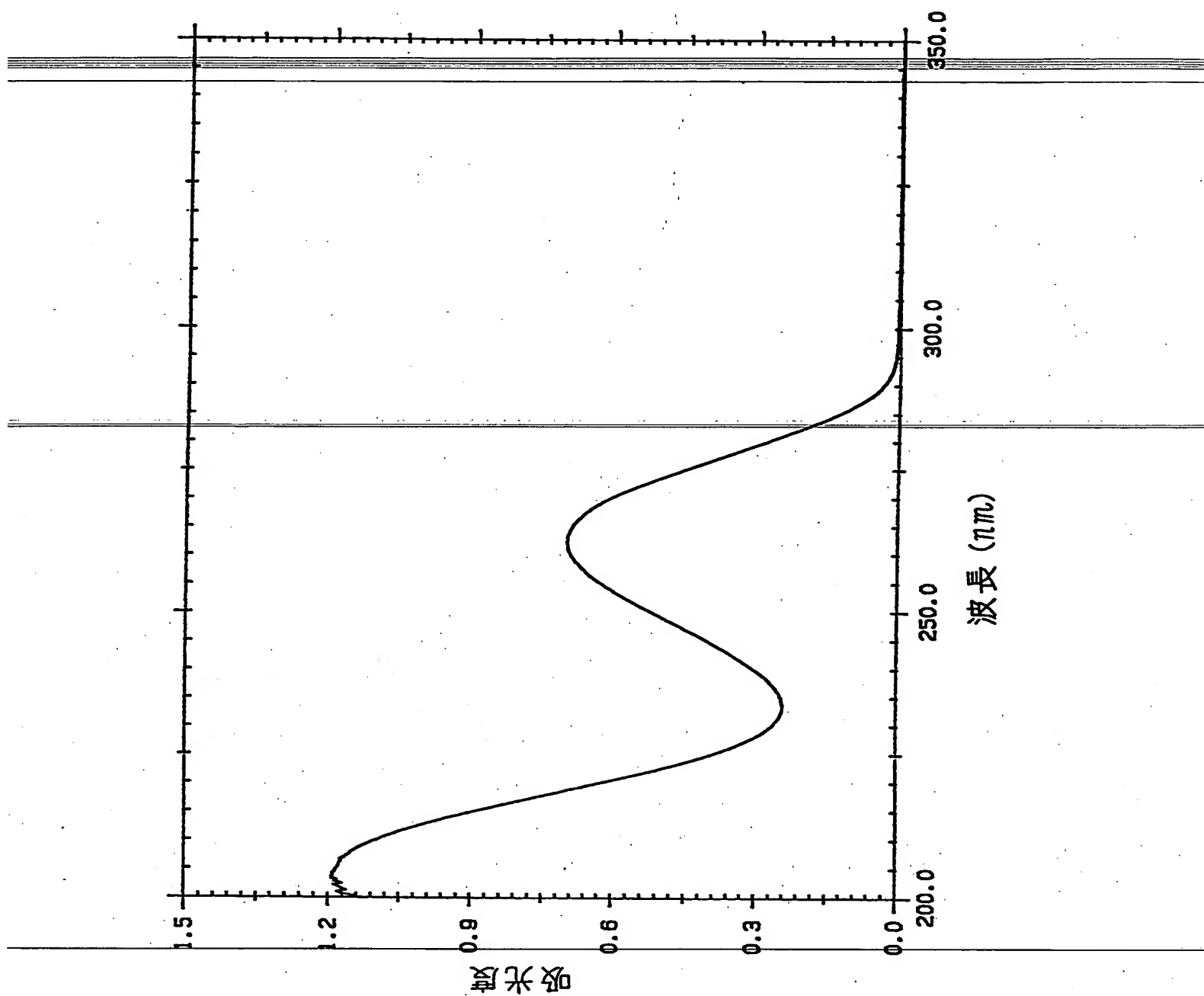
【図3】



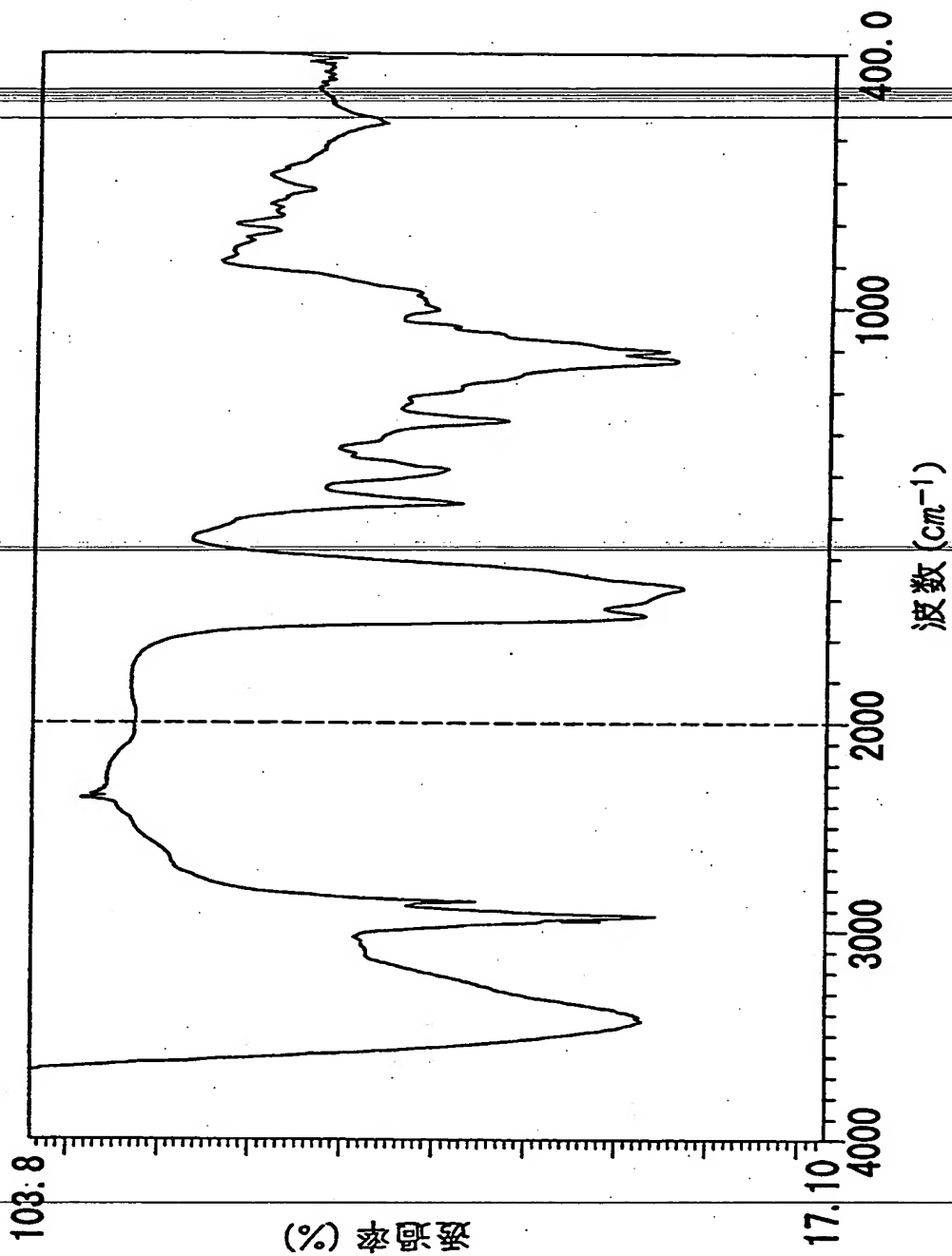
【図4】



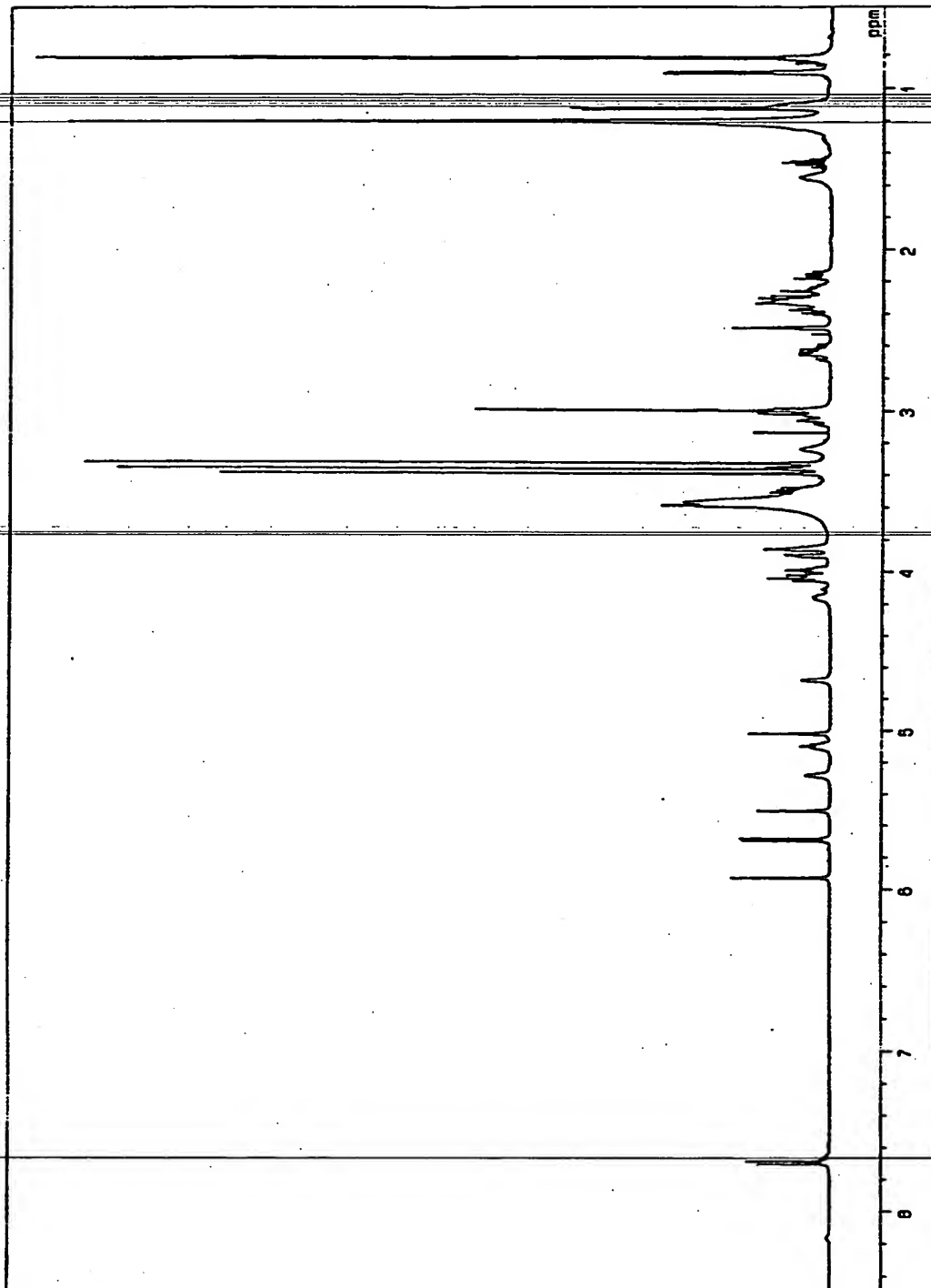
【図 5】



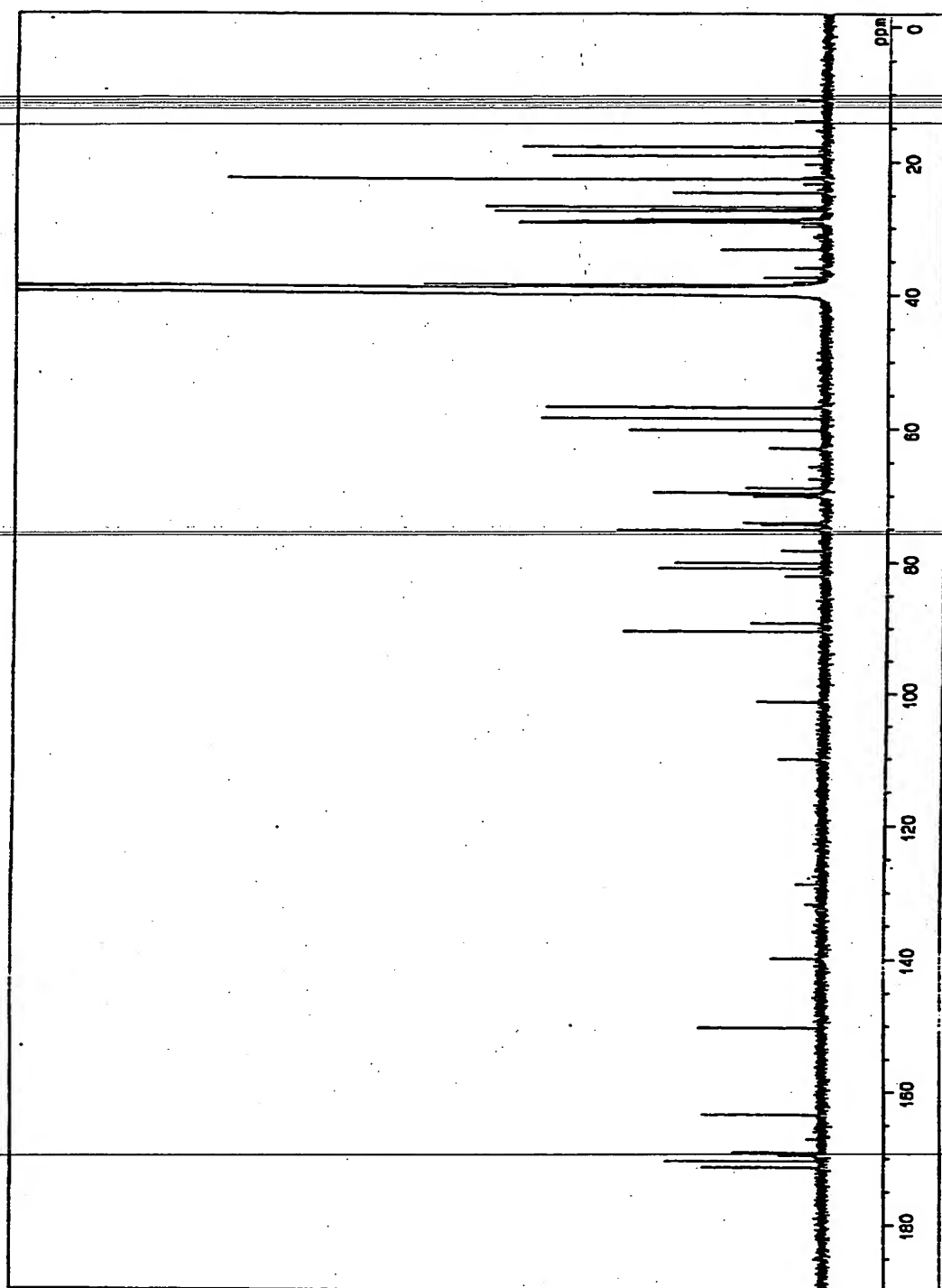
【図 6】



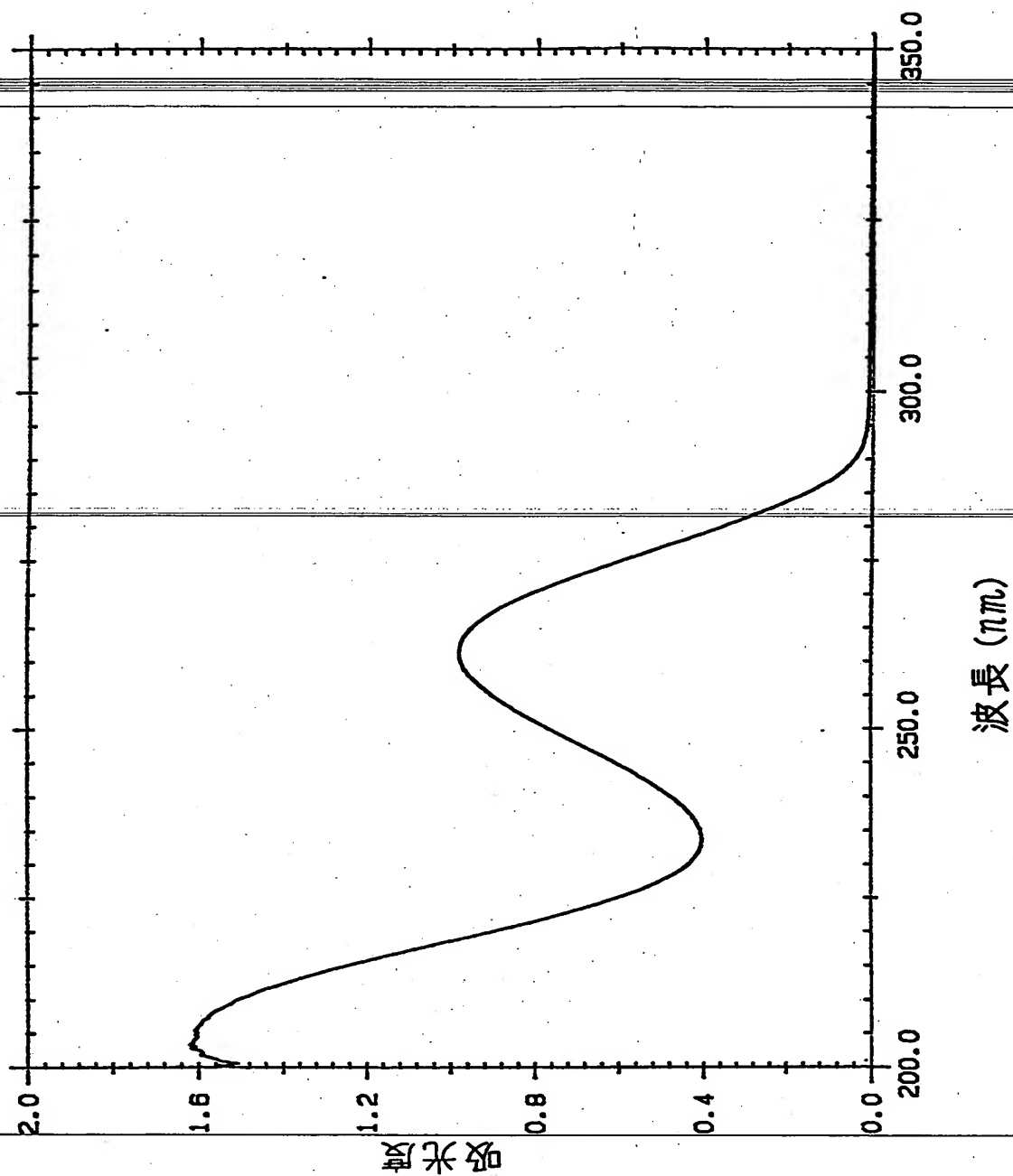
【図7】



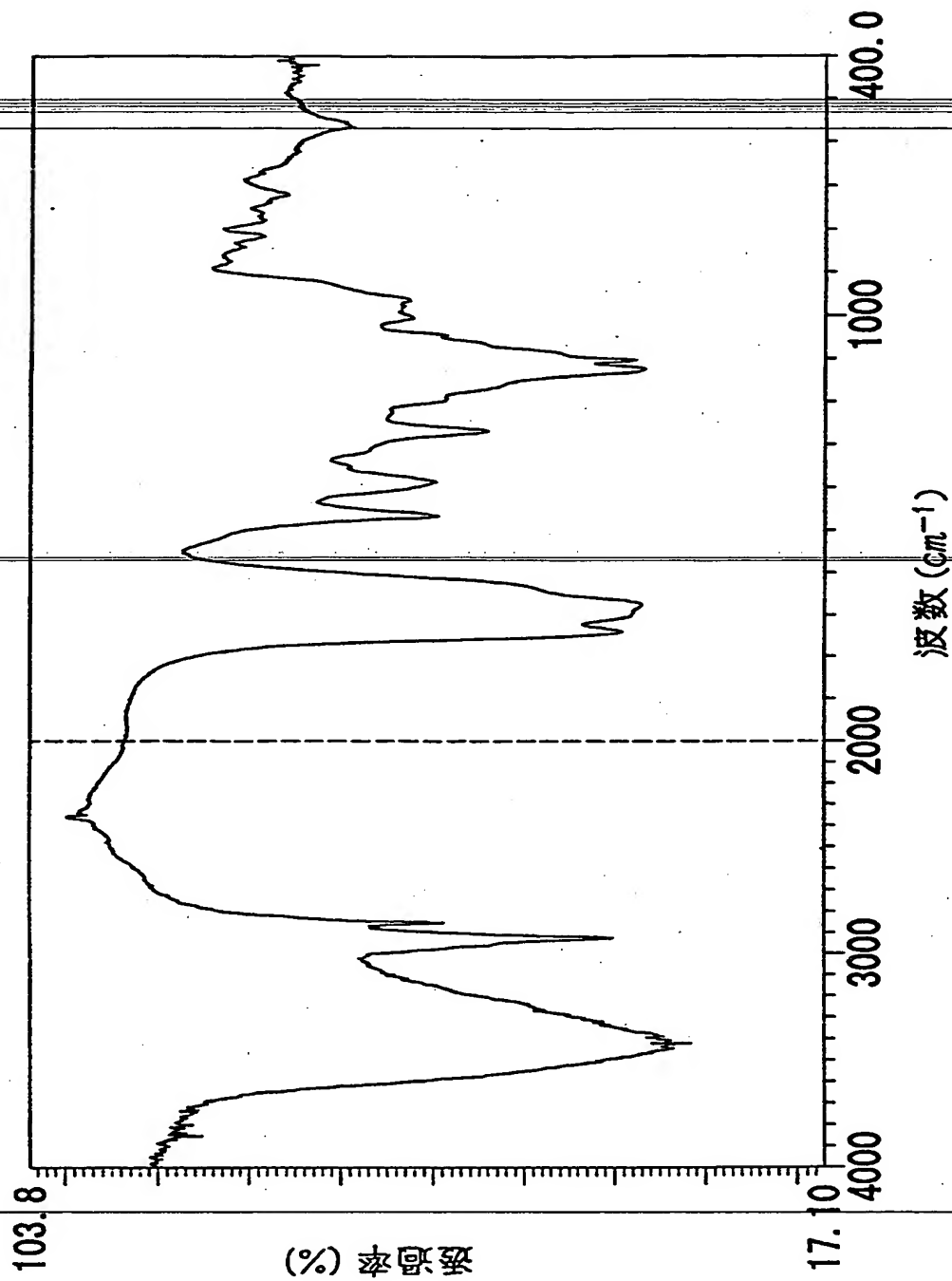
【図8】



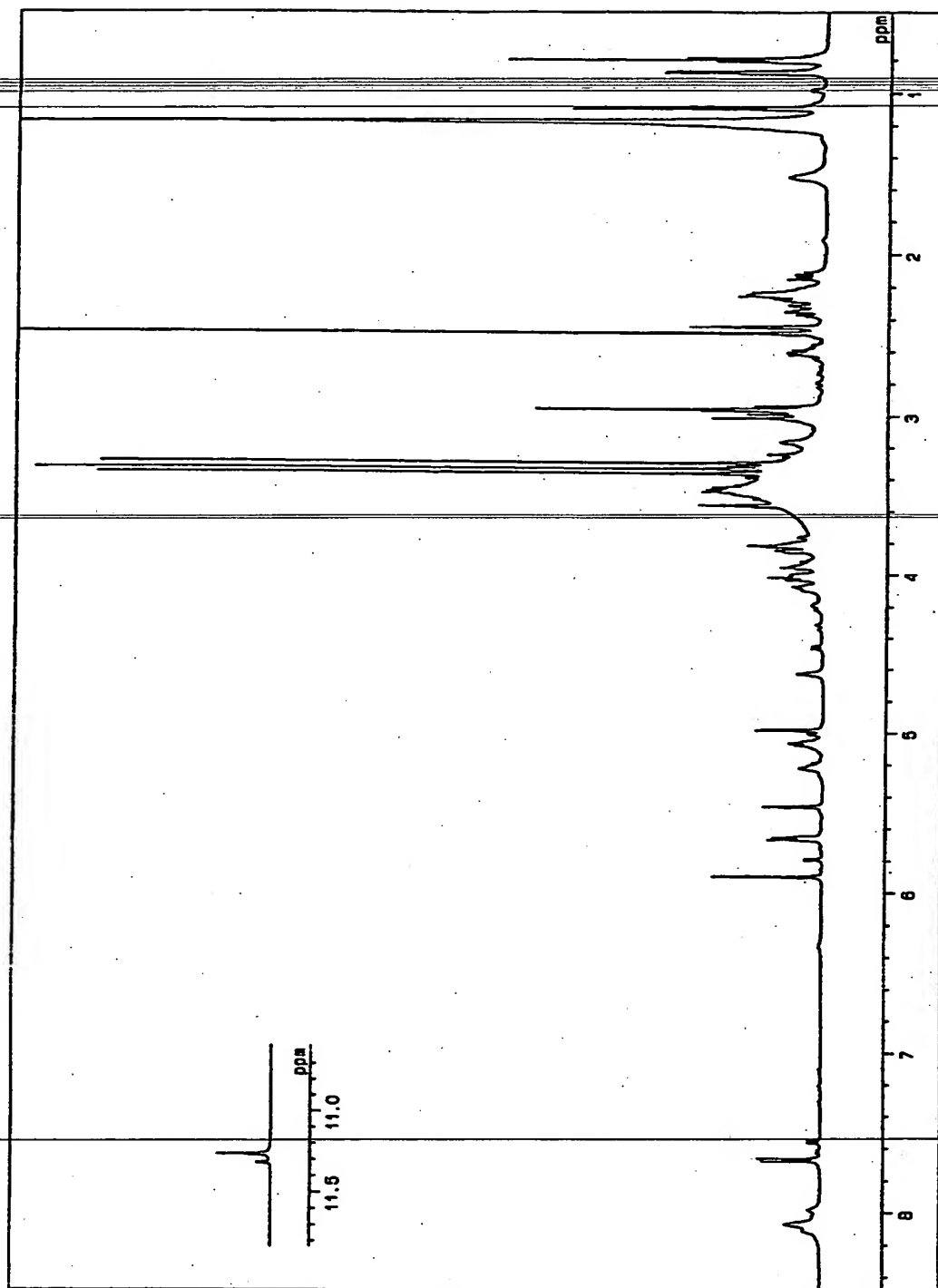
【図9】



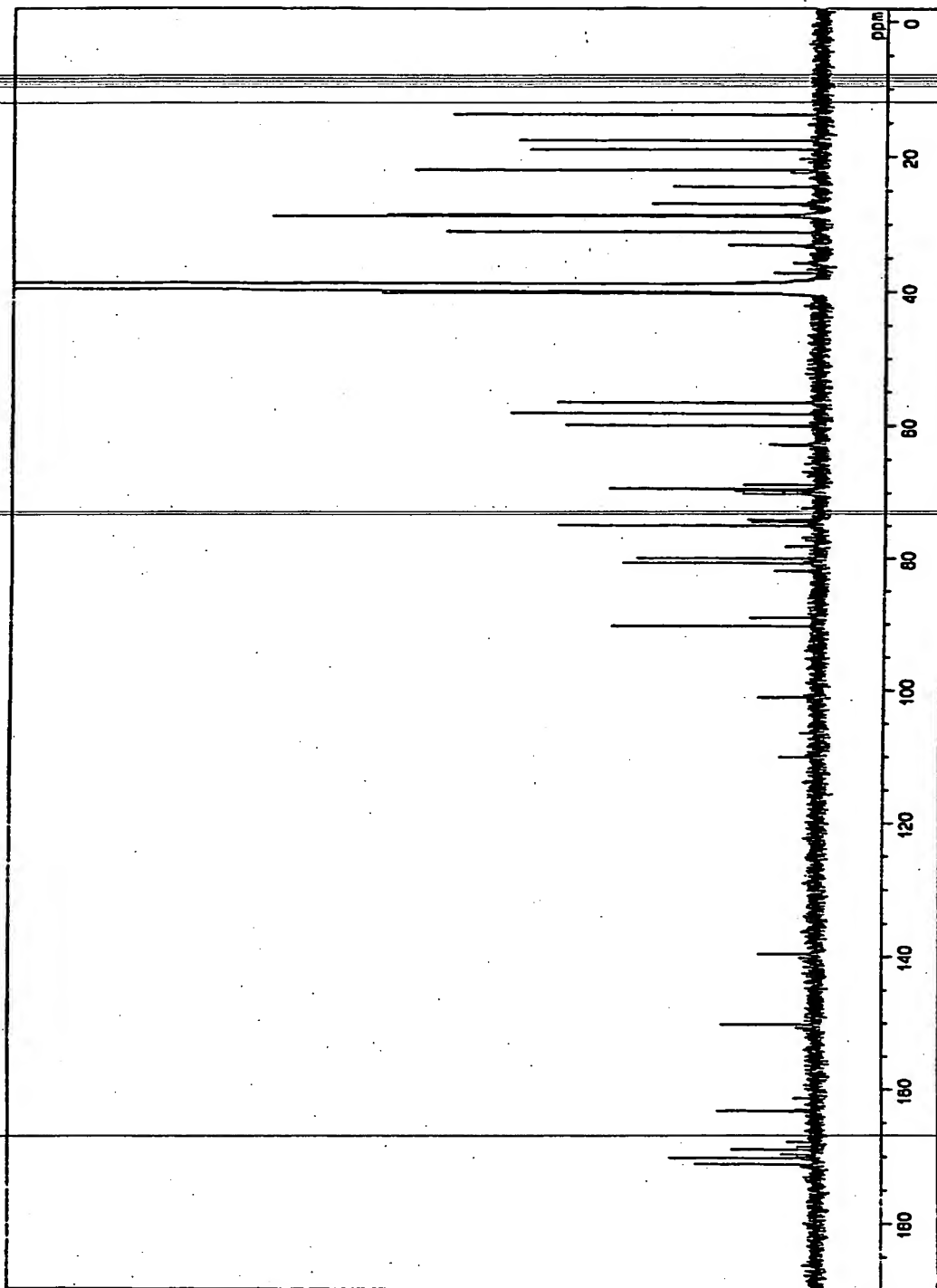
【図10】



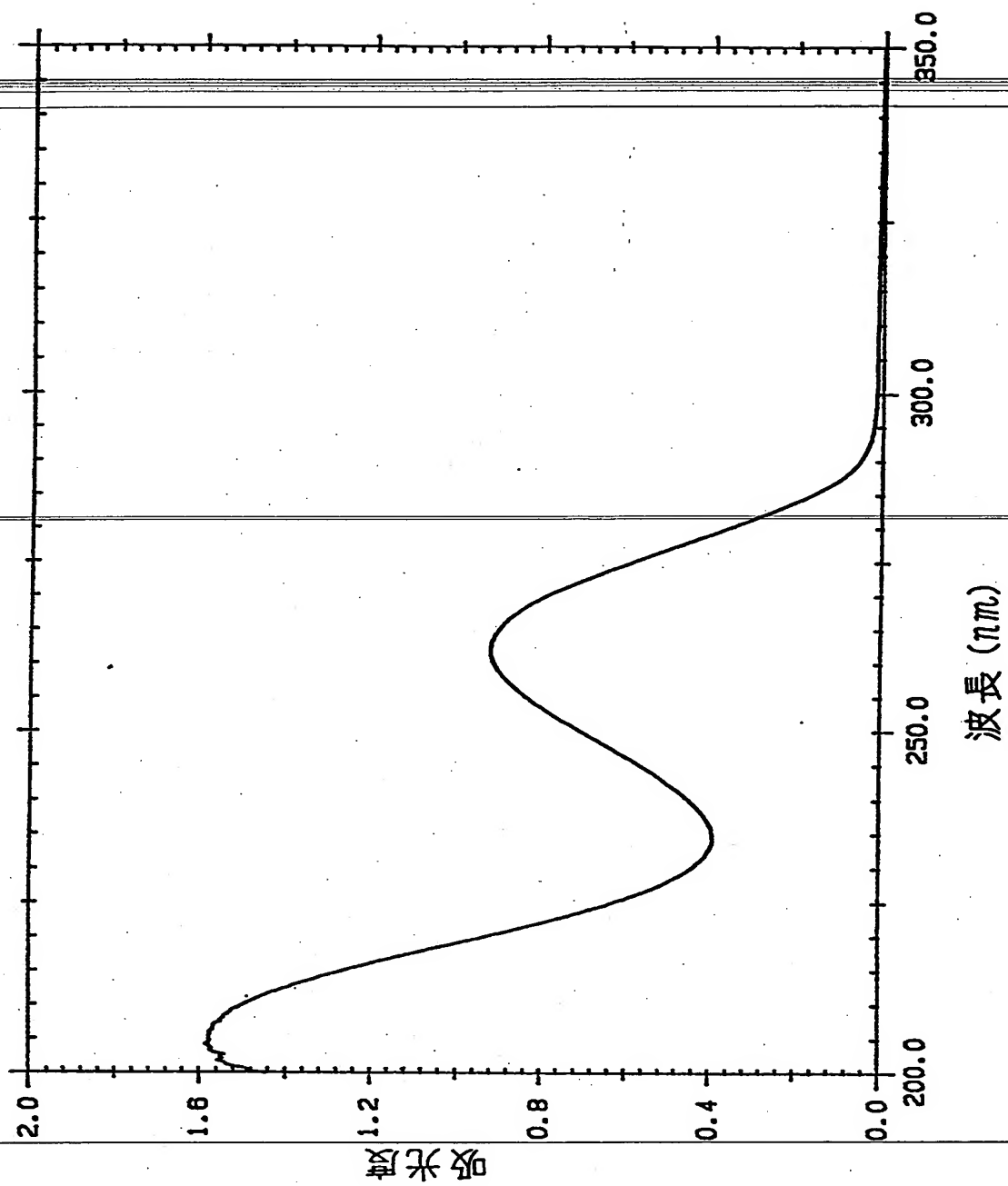
【図11】



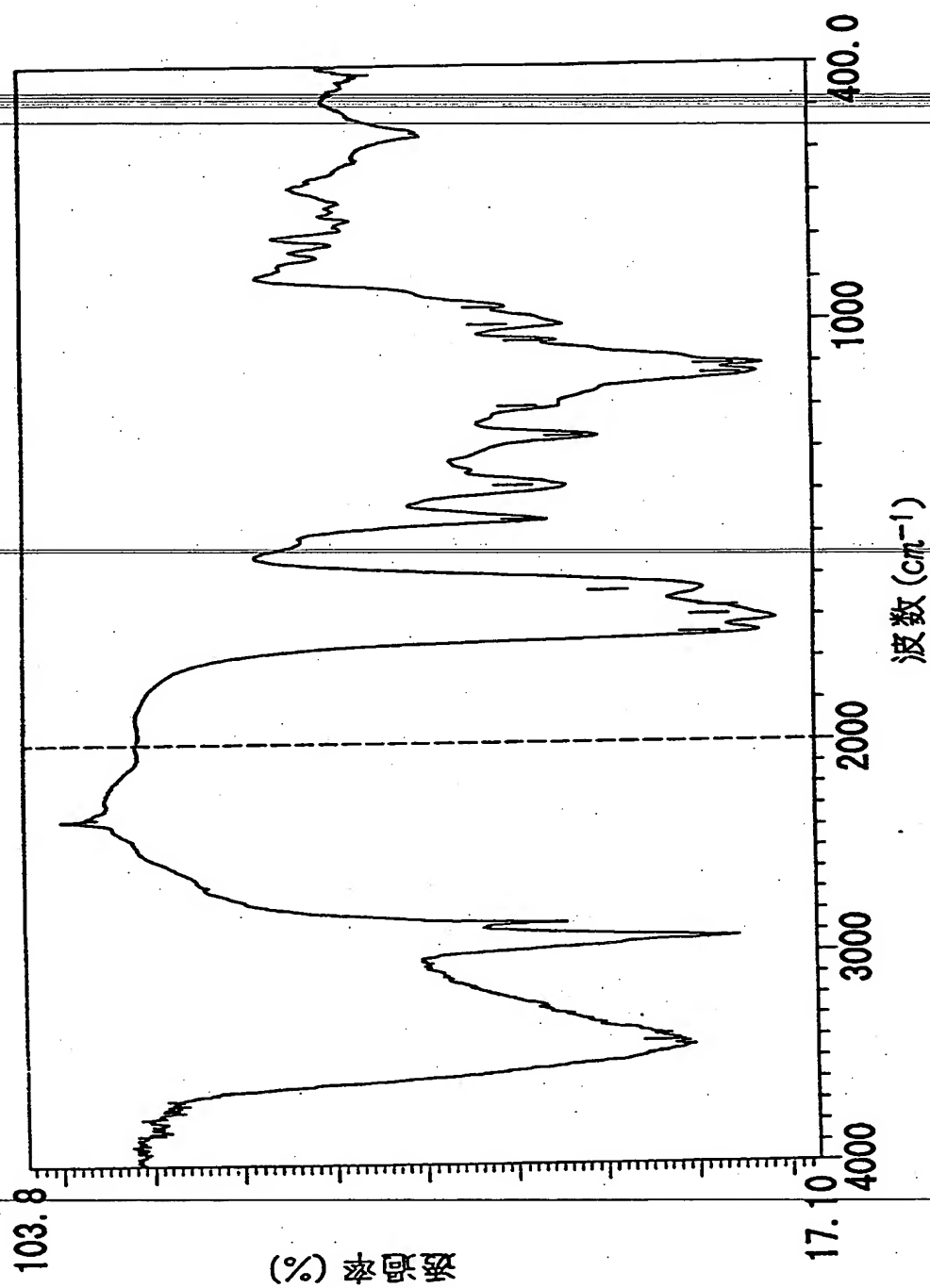
【図12】



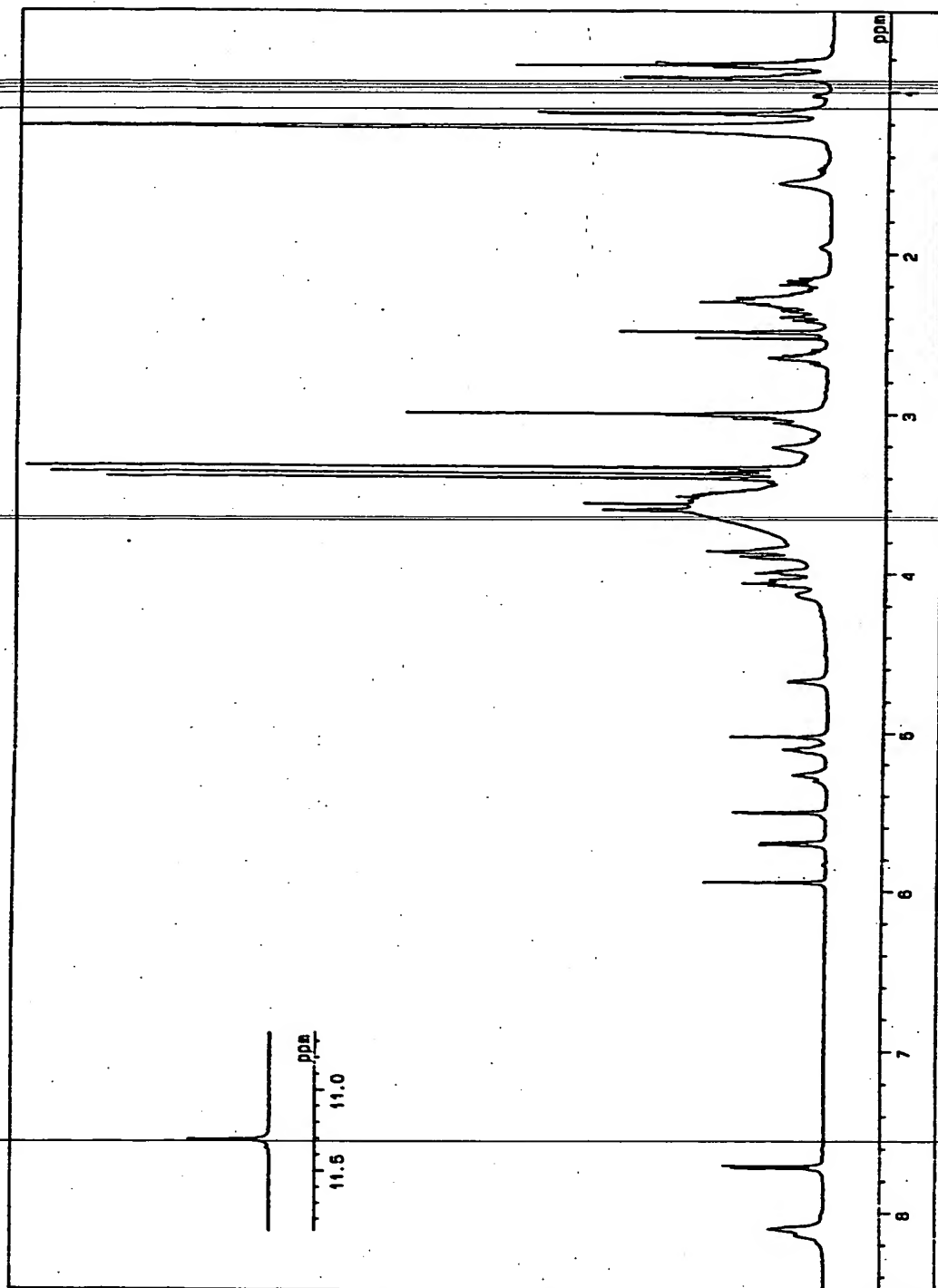
【図13】



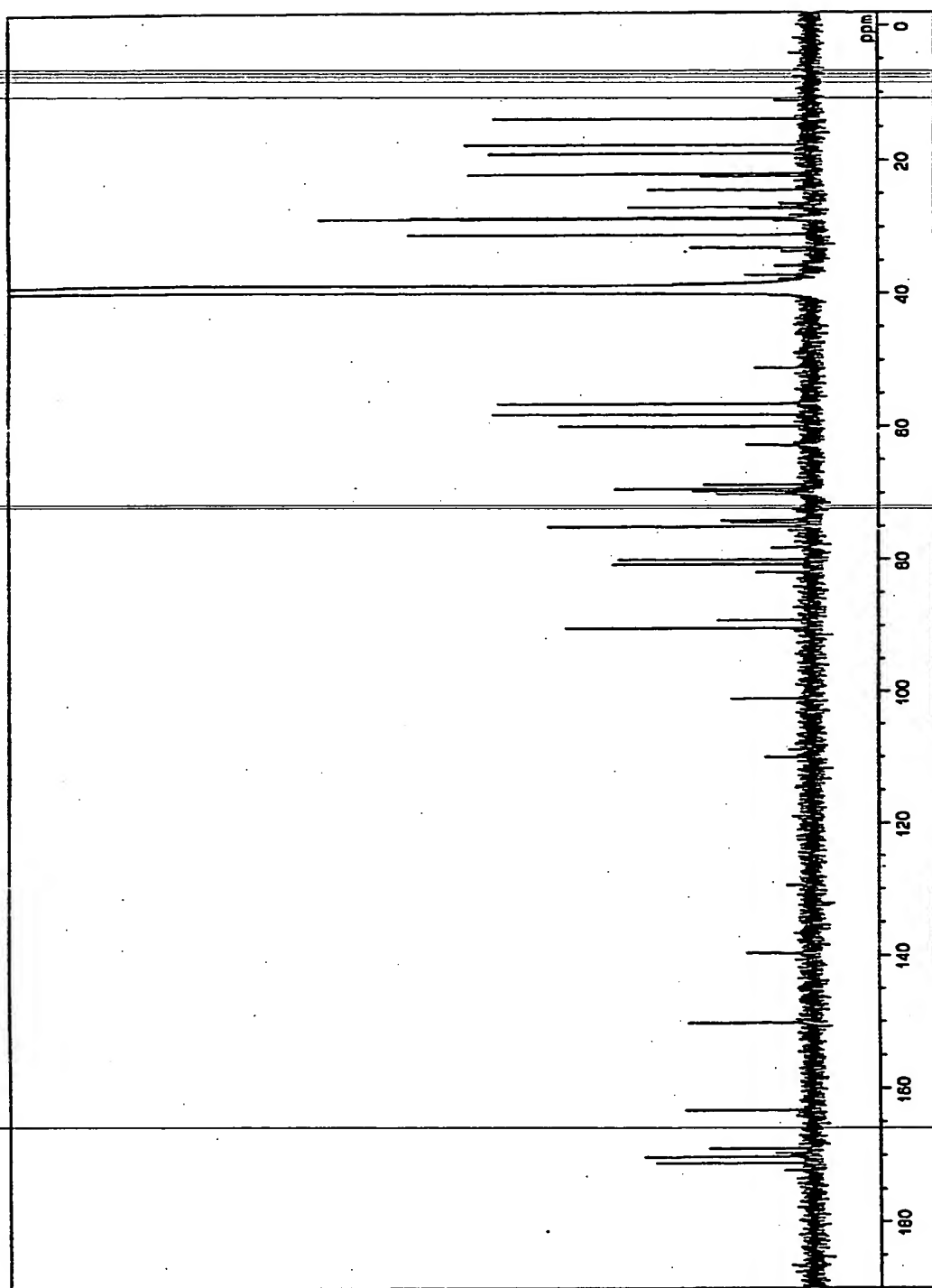
【図14】



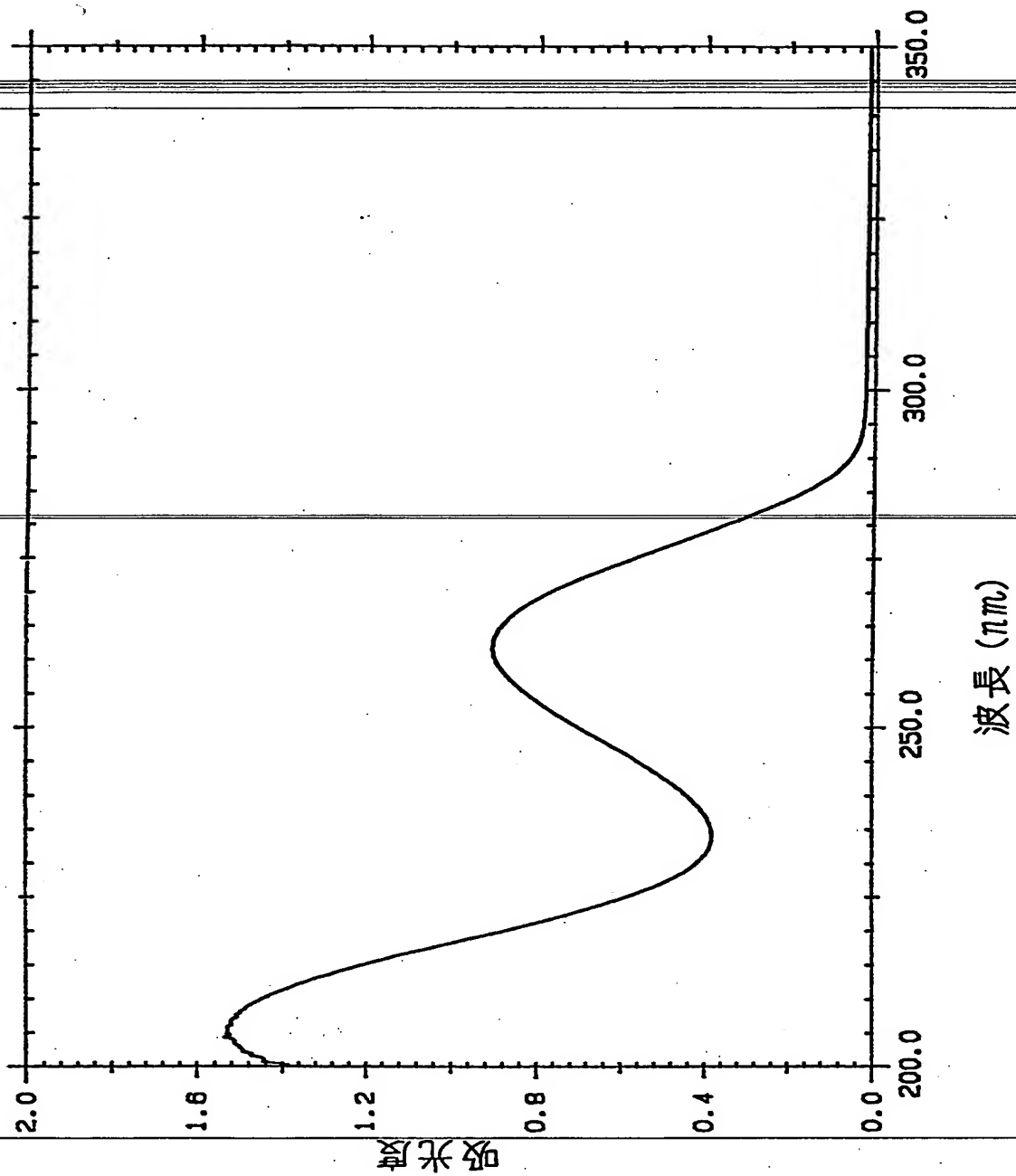
【図15】



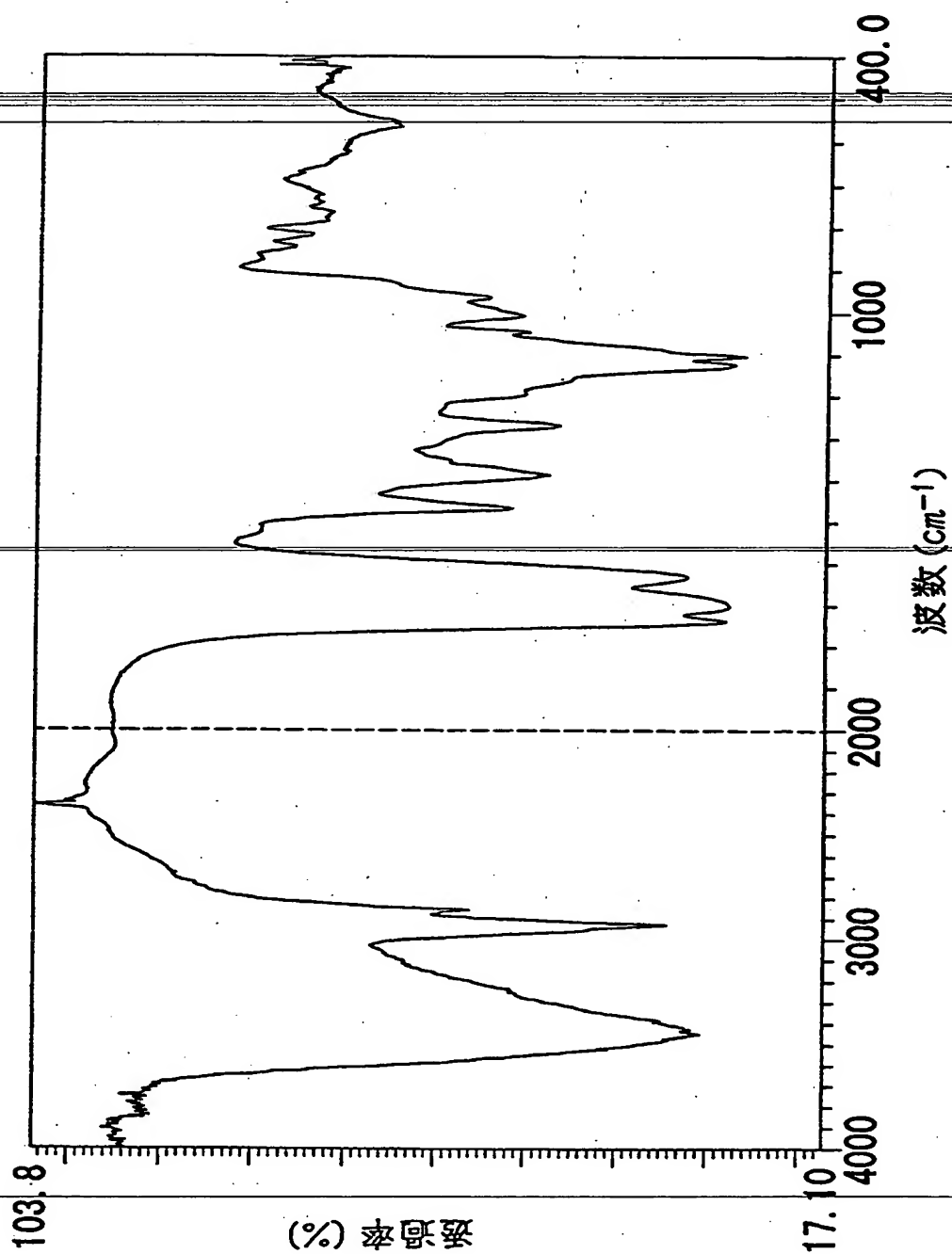
【図16】



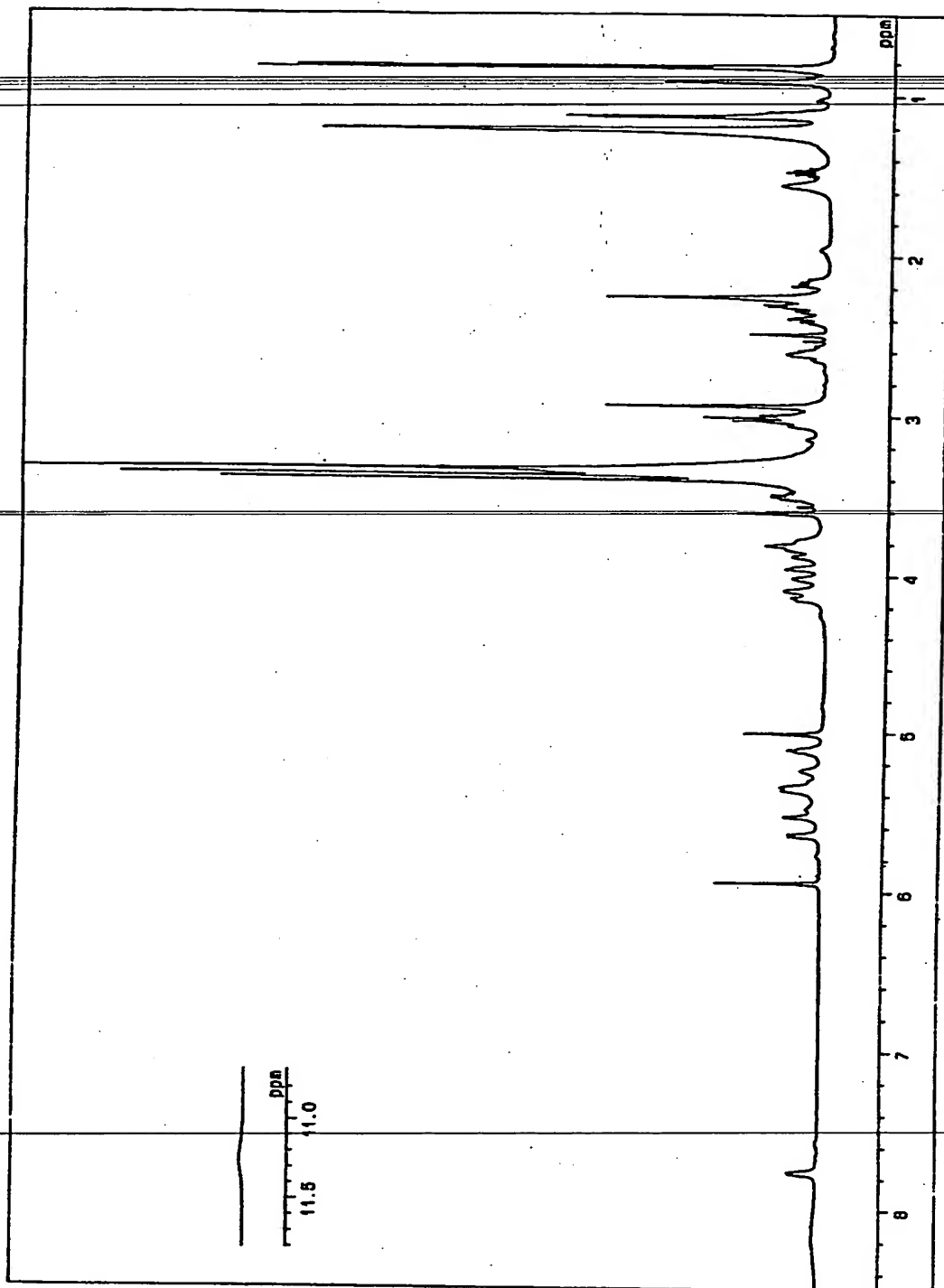
【図17】



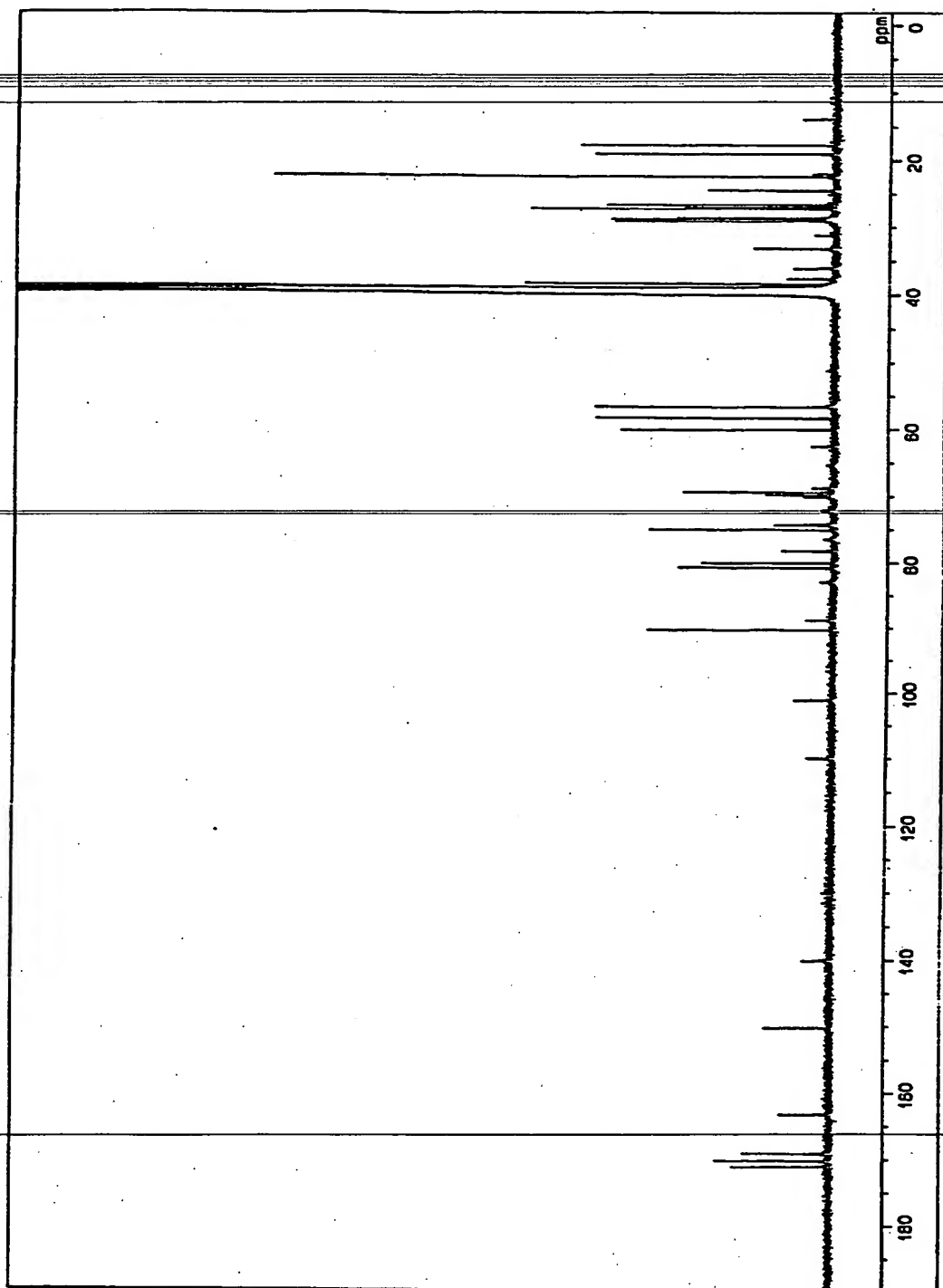
【図18】



【図19】



【図20】

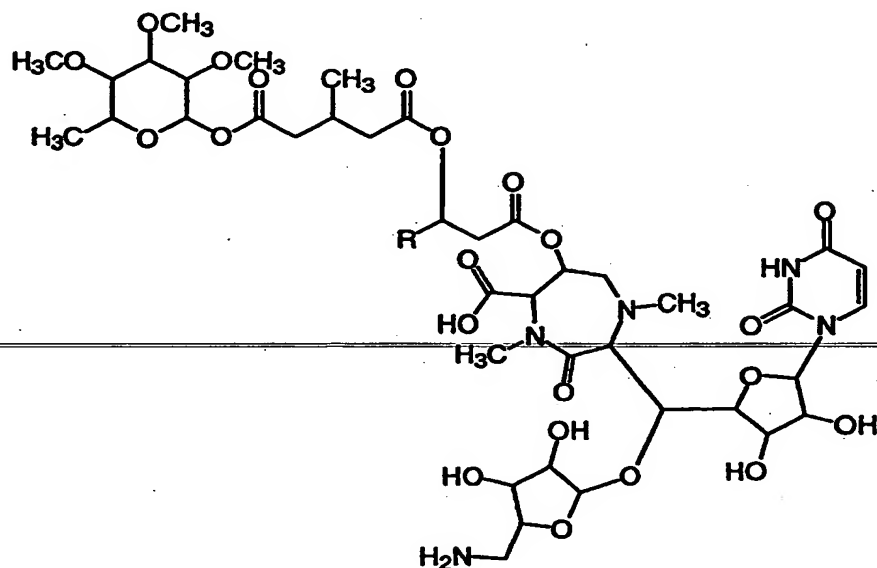


【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 細菌に優れた抗菌活性を示して且つ新しい分子骨格を有する抗生物質を提供することを目的とする。

【解決手段】 次の一般式 (I)



一般式 (I)

【式中、RはカブラザマイシンAではトリデシル基であり、カブラザマイシンBでは11-メチル-ドデシル基であり、カブラザマイシンCではドデシル基であり、カブラザマイシンEではウンデシル基であり、そしてカブラザマイシンFでは9-メチル-デシル基である】で示される化合物である、抗生物質カブラザマイシンA、カブラザマイシンB、カブラザマイシンC、カブラザマイシンEおよびカブラザマイシンF、あるいはそれらの製薬学的に許容できる塩が得られた。これらカブラザマイシン類は優れた抗菌活性を有する。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000173913]

1. 変更年月日 1990年 8月10日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都品川区上大崎3丁目14番23号

氏 名 財団法人微生物化学研究会
